

Série..... (A)

N° de Série 1412.

N° d'ordre 2248.

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

FRANÇOIS VAHL

licencié ès sciences

1^{re} Thèse. — **Contribution à l'étude de l'action
pharmacodynamique de la caféine**

2^{me} Thèse. — **Propositions données par la Faculté**

Soutenues le 28 devant la Commission d'examen

MM. L. LAPICQUE, *Président*

M. JAVILLIER

R. COMBES

Examineurs

IMPRIMERIE STUDIO

27, RUE DAUPHINE

PARIS - VI•



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Série..... (A)
N° de Série 1412.
N° d'ordre 2248.

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

FRANÇOIS VAHL

licencié ès sciences

1^{re} Thèse. — **Contribution à l'étude de l'action
pharmacodynamique de la caféine**

2^{me} Thèse. — **Propositions données par la Faculté**

Soutenues le *devant la Commission d'examen*

MM. L. LAPICQUE, *Président*

M. JAVILLIER

R. COMBES

} *Examineurs*

IMPRIMERIE STUDIO

27, RUE DAUPHINE

PARIS - VI*

Faculté des Sciences de l'Université de Paris

MM.

Doyen C. MAURAIN, Professeur, Physique du globe.

Doyen honoraire M. MOLLARD.

Professeurs honoraire

H. LE CHATLIER.
H. LEBESGUE.
A. FERNBACH.
A. LEDUC.
Emile PICARD.
Remy PERRIER.
Léon BRILLOUIN.
A. DERREIMS.

E. GOURSAT Analyse supérieure et algèbre supérieure.
P. JANET Electrotechnique générale.
F. WALLERANT Minéralogie.
P. PAINLEVÉ Mécanique analytique et mécanique céleste.
Gabriel BERTRAND Chimie biologique.
M^{me} P. CURIE Physique générale et radioactivité.
M. CAULLERY Zoologie (Evolution des êtres organisés).
G. URRAIN Chimie générale.
Emile BOREL Calcul des probabilités et Physique mathématique.
L. MARCHIS Aviation.
Jean PERKIN Chimie physique.
M. ABRAHAM Physique.
E. CARTAN Géométrie supérieure.
M. MOLLARD Physiologie végétale.
L. LAPICQUE Physiologie générale.
E. VESSIOT Théorie des fonctions et théorie des transformations.

Professeurs

A. COTTON Physique.
J. DRACH Application de l'analyse à la géométrie.
Charles FABRY Physique.
Charles PEREZ Zoologie.
Léon BERTRAND Géologie structurale et géologie appliquée.
P.-A. DANGEARD Botanique.
R. LESPIEAU Théories chimiques.
Paul MONTEL Mécanique rationnelle.
P. WINTREBERT Anatomie et histologie comparées.
E. RABAUD Biologie expérimentale.
O. DUBOSQ Biologie maritime.
P. PORTIER Physiologie comparée.
E. BLAISE Chimie organique.
G. JULIA Calcul différentiel et calcul intégral.
L. LUTAUD Géographie phys. et géologie dynamique.
Eugène BLOCH Physique théorique et physique céleste.
Henri VILLAT Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB Géologie.
P. PASCAL Chimie minérale.
V. AUGER Chimie appliquée.
H. BENARD Mécanique expérimentale des fluides.
E. ESCLANGON Astronomie.
L. BLARINGHEM Botanique.
C. MAUGUIN Minéralogie.
A. DENJOY Mathématiques générales.
A. DUFOUR Physique (P. C. N.).
A. GUILLIERMOND Botanique (P. C. N.).
H. BEGHIN Mécanique physique et expérimentale.
L. de BROGLIE Théories physiques.
G. RIBAUD Hautes températures.



E. PÉCHARD Chimie (Enseig. P. C. N.).
A. GUILLET Physique.
M. GUICHARD Chimie minérale.
A. MICHEL-LÉVY Pétrographie.
G. BRUHAT Physique.
E. DARMOIS Physique.
A. DEBIERNE Radioactivité.
L. DUNOYER Optique appliquée.
M. JAVILLIER Chimie biologique.
L. JOLEAUD Paléontologie.
H. MOUTON Chimie physique.
F. PICARD Zoologie (Evolution des êtres organisés).
Robert LÉVY Zoologie.
M. FRÉCHET Calcul des probabilités et Physique mathématique.
J. FOCH Mécanique expériment. des fluides.

M. PAUTHENIER Physique (P. C. N.).
RAMART-LUCAS Chimie organique.
H. CHRÉTIEN Optique appliquée.
P. FREUNDLER Chimie (P. C. N.).
P. JOB Chimie générale.
H. LABROUSTE Physique du Globe.
M. PRÉNANT Zoologie.
I. VILLEY Mécanique physique et expérimentale.
G. BOHN Zoologie (P. C. N.).
R. COMBES Sciences natur. (P. C. N.).
R. GARNIER Mécanique rationnelle.
J. PÉRES Mécanique des fluides.
L. HACKSPILL Chimie (P. C. N.).
H. LAUGIER Physiologie générale.
A. TOUSSAINT Technique Aéronautique.
M. CURIE Physique (P. C. N.).

Secrétaire A. PACAUD.
Secrétaire honoraire D. TOMBECK.

Ce travail a été entièrement effectué au Laboratoire de Physiologie de la Sorbonne.

A cette occasion, je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à tous ceux qui m'ont aidé dans mon travail,

en particulier à M. le professeur L. Lapique qui m'a accepté dans son laboratoire, m'a suggéré le sujet de ce travail, et dont l'enseignement tant dans ses cours qu'au laboratoire a toujours été pour moi une très précieuse direction,

à Mme L. Lapique qui a personnellement guidé mes recherches et à qui je suis reconnaissant pour de nombreux conseils,

à M. le professeur H. Laugier, qui n'a jamais cessé de me témoigner son intérêt à tous points de vue,

à Mlle M. Beauvallet, qui m'a aidé dans les difficultés de la rédaction,

enfin à tous les assistants et collègues qui ont contribué à rendre mon séjour au laboratoire plus agréable.

Introduction

La caféine (théine, guaranine) ou triméthyl-dioxy-purine, a été découverte dans le *café* (*Coffea arabica*), par Runge, en 1820; ensuite en 1827, par Dudgey dans le *thé* (*Thea sinensis*). Elle a été identifiée plus tard avec le principe actif du *kola* (*Sterculia acuminata*), du *maté* (*Ilex paraguayensis*) et du *guarana* (*Paullinia sorbilis*).

C'est une substance amère, formant des cristaux blancs, soyeux, très peu soluble dans l'eau (1 : 75), dans l'alcool et dans les solvants des graisses. C'est la raison pour laquelle on emploie souvent en médecine ses sels solubles : salicylate et benzoate.

Mais la caféine est d'un emploi encore beaucoup plus courant sous forme naturelle. Des siècles déjà avant la découverte de la substance active, son action stimulante était bien connue dans la plupart des pays du monde. En effet, le café et le thé ne sont que des solutions de caféine. Le kola, dont la teneur en caféine est encore plus grande, remplit le même rôle chez les indigènes d'Afrique qui ont l'habitude de mâcher des noix de kola lorsqu'ils doivent accomplir un travail extraordinaire; le kola fait disparaître la fatigue et la faim. En Amérique du Sud, le maté et la guarana servent à préparer des infusions qui ont les mêmes propriétés. Dans le travail de E. Parisot, on peut trouver un grand nombre d'observations très intéressantes concernant cette action de la caféine (54).

Autrefois la caféine a été considérée comme « aliment d'épargne » : on s'est imaginé qu'elle permet de fournir un travail plus grand sans augmentation proportionnelle de la consommation. Il a été démontré qu'il n'en est pas ainsi : la caféine ne fait qu'augmenter l'activité des organes, sans apporter de la nourriture pour ce travail accru; elle est une substance dite *excitante* (61).

Rappelons brièvement en quoi consiste cette action excitante sur l'homme (pour plus de détail, voir les traités de pharmacologie et le travail déjà cité de E. Parisot).

Sur le système circulatoire : régularisation et renforcement des battements du cœur, augmentation de la pression artérielle, souvent avec accélération du cœur, ou au contraire ralentissement.

Sur la respiration : régularisation et accélération des mouvements respiratoires.

Sur le rein : augmentation de l'excrétion.

Sur le système moteur : augmentation de l'excitabilité (parfois tendance aux crampes), augmentation de la puissance musculaire par diminution de la fatigue, amélioration de la coordination musculaire.

Sur le psychisme : accélération des fonctions psychiques, diminution du temps de réaction, gaité, agitation, insomnie, parfois délire.

Enfin l'action sur le système neuro-végétatif serait variable avec le sujet, suivant qu'il est sympathicotonique ou vagotonique (6).

C'est l'aspect de l'intoxication caféinique avec des doses modérées. Avec des doses plus fortes, après un temps variable, ces phénomènes font place à des modifications de sens inverse : malaise, abattement, fatigue générale, chute de la pression artérielle, ralentissement de la respiration, etc. Ce renversement de l'action excitante en action dépressive paraît important; nous le rencontrerons dans ce travail à tout instant.

Nous nous sommes proposé d'étudier dans ce travail, dont le sujet nous a été suggéré par M. Lapicque, l'action de la caféine par l'analyse chronologique, pour savoir si cette action n'est pas due, au moins en partie, à une modification de l'excitabilité protoplasmique par cette substance.

C'est L. Lapicque qui dès le commencement du siècle attira l'attention sur l'importance de la durée de l'excitation quant à son efficacité, d'où il déduisit la notion de la chronaxie comme caractéristique chronologique de l'excitabilité. Depuis trois dizaines d'années, de nombreux rapports furent découverts entre la chronaxie et diverses autres propriétés protoplasmiques. Au fur et à mesure que ces recherches se sont étendues, l'importance de la chronaxie s'est accrue au delà des phénomènes de l'irritabilité, et aujourd'hui nous possédons dans la chronaxie une valeur qui caractérise les propriétés fondamentales de n'importe quel tissu, et dont les rapports permettent d'élucider de nombreux problèmes physiologiques.

Elle se mesure avec grande précision par rapport à beaucoup de mesures physiologiques.

Rappelons sa définition : elle est le temps pendant lequel un courant à établissement brusque (courant rectangulaire), doit passer à travers le tissu pour obtenir le seuil d'excitation, si l'intensité du courant est le double de la rhéobase; (la rhéobase étant l'intensité liminaire pour un courant rectangulaire de durée infiniment longue).

Suivant cette définition, on obtient pour chaque tissu une durée, et ces durées représentent pour les tissus correspondants des durées équivalentes.

Avec cette méthode nous avons entrepris l'étude de quelques organes : du muscle squelettique, du muscle cardiaque, du nerf

et de certains centres nerveux. Les premiers de ces organes sont directement accessibles à la mesure, avec une technique appropriée à chaque organe. La chronaxie des centres nerveux étant inaccessible à la mesure directe, nous avons employé une méthode plus compliquée, qui n'est autre que l'étude chronologique appliquée aux phénomènes d'excitation itérative, et qui aboutit aussi à un indice chronologique, le *temps de sommation*, analogue à la chronaxie. Ces méthodes, la détermination de la « loi du nombre » et de la « loi des intervalles », seront décrites plus loin.

Nos objets d'expérience étant des grenouilles, il convient de parler de l'action de la caféine sur ces animaux en particulier.

Les premières recherches faites sur les grenouilles afin d'étudier l'action de la caféine, ont donné des résultats discordants, dus à ce que les différentes espèces de grenouilles ne réagissent pas de la même façon envers la caféine. Aujourd'hui, on tient compte de cette différence et nous préciserons dans chaque cas l'espèce dont il s'agit. Mais à cette époque, cette différence étant inconnue, des résultats évidemment contradictoires ont souvent donné lieu à des discussions entre les savants. Les uns ont signalé des convulsions tétaniques, les autres au contraire un état comparable à la rigidité cadavérique.

La question fut tranchée par Schmiedeberg (60), qui lui-même avait auparavant discuté l'action contracturante. Quelques années plus tard, en 1874, à l'occasion d'une conférence faite à Strasbourg, lorsqu'il essaya de démontrer la rigidité caféinique, les grenouilles, au lieu de présenter la rigidité, se mirent en convulsion, telles que les adversaires les avaient décrites. Ayant remarqué que les grenouilles sur lesquelles il avait expérimenté auparavant à Dorpat, étaient de préférence de l'espèce *Rana temporaria* (le terme *R. temporaria* est synonyme à *R. fusca*, grenouille rousse) tandis que celles de Strasbourg étaient de l'espèce *Rana esculenta* (grenouille verte), les conditions d'expérience étant d'autre part toujours les mêmes, il eût l'idée d'attribuer à la différence d'espèces les deux réactions observées. Sa conception a été entièrement confirmée, et malgré quelques opinions contraires (Leblond (49 bis), Riesser et Neuschloss (56)), il paraît certain que les deux espèces réagissent différemment à la caféine (et comme on a montré ultérieurement, à quelques substances autres que la caféine). Nous avons retrouvé la même différence.

Rappelons en quoi consistent ces deux réactions telles qu'elles ont été décrites par plusieurs auteurs.

A) Chez la grenouille rousse on observe souvent avec une injection de quelques milligrammes de caféine, une période passagère pendant laquelle les réflexes sont nettement augmentés. Cette période est plus constante avec des doses plus petites. Elle fait bientôt place à une paralysie avec contracture qui commence par les muscles atteints directement par le poison, ceux-ci pouvant

se contracturer déjà pendant la première phase. Lorsque le poison se répand dans la circulation, la contracture se généralise pour envahir peu à peu tout le corps. La mort survient dans cet état.

Selon la conception de Jacobj et Golowinski (14), la contracture résulte d'une coagulation du protoplasma, grâce à la propriété déshydratante qu'exerce la caféine sur les substances colloïdales en général. En observant le phénomène au microscope ils ont vu se former des granulations qu'ils ont interprétées comme un commencement de coagulation (14).

La contracture généralisée ressemble tellement à la rigidité cadavérique, que Riesser et Neuschloss sont même allés jusqu'à l'identifier avec celle-ci. Ayant observé que la caféine restreint, comme l'a signalé Ransom (55) la resynthèse du lactacidogène, et favorise par ce mécanisme la formation d'acide lactique, ils ont émis l'hypothèse que l'accumulation d'acide lactique est la cause immédiate de la rigidité caféinique, comme c'est le cas pour la rigidité cadavérique. Pour exprimer cette idée, ils ont appelé la contracture caféinique « contracture par acide physiologique » (physiologische Säurekontraktur) (56).

Remarquons que la contracture s'observe aussi bien sur le muscle isolé que sur une partie détachée du muscle; il peut encore arriver qu'une partie du muscle soit altérée tandis que l'autre partie reste relativement intacte. Ceci met hors de doute le caractère local de cette réaction et permet de la distinguer des crampes observées chez la grenouille verte.

B) Chez la grenouille verte, les choses se passent tout autrement. Injectons à une grenouille verte la même dose de caféine que celle dont nous venons de décrire l'effet chez la grenouille rousse : nous verrons tout d'abord une simple hyperexcitabilité : les réflexes deviennent de plus en plus vifs et il suffit d'une excitation de plus en plus petite pour les déclencher, jusqu'à ce qu'un simple choc sur la table produise des crampes du corps entier. Puis, tout à coup, des convulsions tétaniques s'installent; le corps se raidit, les pattes postérieures se mettent en extension et la tremulation des fibres musculaires se voit à travers la peau. C'est donc, encore une fois, une rigidité, mais il est facile de la distinguer de la contracture, dans laquelle les membres se raidissent dans n'importe quelle position, et où l'on ne voit pas de tremulation; de plus, les convulsions cessent aussitôt que les muscles sont séparés des centres.

Ces convulsions peuvent d'ailleurs faire place à une vraie contracture, à condition d'avoir employé une dose assez forte de poison; c'est alors le même phénomène que nous avons décrit à propos de la grenouille rousse.

C'est surtout la phase d'hyperexcitabilité qui nous occupera; c'est la phase d'expérimentation, la seule période pendant laquelle

on peut effectuer des mesures sur l'excitabilité. Une fois les convulsions survenues, il n'y a plus rien à faire. La contraction tétanique de tous les muscles rend toute mesure impossible.

C'est encore dans la phase d'hyperexcitabilité qu'on a remarqué quelques altérations de la secousse musculaire. En l'enregistrant au myographe, on a constaté que la secousse devient plus ample, tandis que la phase de décontraction s'allonge; en même temps on peut observer un microtisme qui se manifeste, soit par un simple ressaut dans la partie descendante de la courbe, soit par un dédoublement au sommet; il n'est pas rare de voir même tout une série de secousses successives remplacer la contraction simple.

Vu la ressemblance vague entre les courbes caféiniques et celles que produit la vératrine, Bottazzi voulait les expliquer par la même théorie, à savoir que la courbe est composée de deux secousses, dont la première, rapide, est due à la contraction des fibrilles musculaires, la deuxième, plus lente, à celle du sarcoplasma (33). Cette théorie ne se tient pas. Déjà L. Lapique et Parisot (34) ont mis en évidence le caractère central de ce phénomène. Mme Lapique a démontré en 1906, au moyen d'une série d'expériences très simples, qu'il s'agit d'un phénomène d'ordre réflexe, qui disparaît si l'on coupe l'arc réflexe soit au niveau des racines antérieures, soit au niveau des racines postérieures, mais qui persiste si on met le muscle à l'abri du poison, l'arc réflexe étant intact (35). Mme Lapique a même déterminé séparément les lois de l'excitation de la courbe primitive, ainsi que celles du ressaut qui se sont montré différentes. Ajoutons que le ralentissement de la décontraction apparaît et disparaît dans les mêmes conditions que le dédoublement; il est donc aussi un phénomène réflexe. — Pourquoi le réflexe apparaît-il pendant l'intoxication, par quel mécanisme et quels sont ses caractères? Nous en parlerons plus loin.

Voilà l'intoxication caféinique telle qu'elle se présente chez les deux espèces de grenouilles. Il est tout naturel que cette différence ait bien embarrassé les savants de l'époque. Comment est-il possible — disaient-ils — que deux espèces tellement voisines qu'il est difficile même de les distinguer, réagissent au même poison, aux mêmes doses et dans des conditions identiques, de deux façons si différentes? Depuis qu'on a retrouvé d'une part une période brève d'hyperexcitabilité chez la grenouille rousse et d'autre part la rigidité cadavérique chez la grenouille verte, la différence ne paraît plus aussi tranchée qu'auparavant et se réduit à une différence plutôt quantitative. Jacobj et Golowinsky ont essayé de résoudre le problème, en émettant une théorie assez séduisante, mais insuffisamment fondée, et qui d'ailleurs n'explique pas tous les phénomènes. Au cours de cet exposé, nous essayerons de donner, sinon une solution du problème, du moins

une indication sur la direction, où il faut chercher cette solution.

Il est intéressant à savoir laquelle des deux espèces représente le type de l'action de la caféine sur les animaux en général; suivant Lapique et Parisot (34), c'est la grenouille verte; en effet, tous les autres animaux, à l'exception de la grenouille rousse, réagissent, *mutatis mutandis*, d'une façon semblable à la grenouille verte.

Il nous reste à mentionner les quelques travaux faits sur la chronaxie de différents objets afin d'étudier l'action de la caféine.

H. Frédéricq a trouvé une augmentation de la chronaxie cardiaque chez la grenouille (11).

M. Florkin est arrivé au même résultat sur les muscles lisses de la grenouille (cloaque) (8).

Rizzolo, en travaillant sur les cellules corticales du chien, a trouvé une diminution de chronaxie suivie d'augmentation (57). Le même auteur a trouvé au point moteur optimum de la nageoire anale de *Galenus Canis*, une diminution de chronaxie, suivie d'une augmentation, après plusieurs applications (58).

I. Action de la caféine sur la chronaxie du muscle strié

A) Méthode

Les principes et les méthodes de la chronaximétrie sont trop connus pour qu'il soit besoin de les décrire ici en détail. Nous renvoyons le lecteur aux nombreuses descriptions faites par différents chercheurs (v. les communications concernant dans les C. R. de la *Soc. de Biol.*) et surtout le livre « L'excitabilité en fonction du temps » de L. Lapicque (19); on y trouve l'exposé de l'évolution de la notion de la chronaxie, sa théorie et la description détaillée des méthodes qui servent à sa détermination. (V. aussi 49).

Nous nous contentons d'indiquer les particularités de nos expériences.

Si l'on veut étudier l'action d'une substance chimique sur un organe, on a le choix entre deux méthodes : soit qu'on introduise la substance dans la circulation de l'animal (en coupant les nerfs conduisant à l'organe si cela paraît nécessaire); soit qu'on isole l'organe — dans notre cas le muscle — et qu'on le mette dans une solution physiologique additionnée en proportion connue de la substance à étudier. Nous nous sommes servi des deux méthodes. La première a l'avantage de garder l'organe dans des conditions à peu près physiologiques mais présente l'inconvénient que la concentration du poison agissant au niveau du muscle n'est pas connue. La deuxième méthode a l'avantage d'un dosage exact, mais alors on est dans des conditions plus artificielles; aussi la composition du bain doit être bien surveillée.

En travaillant sur le muscle isolé, nous avons eu quelques problèmes à résoudre.

Quelle doit être la solution physiologique? Nous avons opéré avec deux solutions. La première était une simple solution de chlorure de Na dans l'eau de source; cette solution contient des sels qui manquent dans la solution dans l'eau distillée (Ca, K etc.) et dans des proportions telles qu'elle se montrait assez équilibrée pour maintenir le muscle en bon état pendant plusieurs heures. Dans d'autres expériences nous avons employé la solution suivante: Na Cl 6 gr., KCl 0,2 gr., CaCl_2 0,2 gr. dans un litre d'eau.

Cette solution diffère un peu de la solution de Ringer en ce qu'elle ne contient pas de glucose qui influencerait sur la chronaxie.

Dans des conditions idéales le milieu devrait être absolument isotonique, étant donné que toute variation de la pression osmotique peut influencer les résultats, surtout lorsqu'il s'agit de l'imbibition. Cette condition est pratiquement irréalisable. La concentration d'une solution isotonique au muscle de la grenouille est autour de 0,9 % de NaCl, mais les variations individuelles sont assez grandes pour être la source d'erreurs appréciables. On peut éliminer cette cause d'erreur de deux façons : soit en n'ajoutant le poison à la solution qu'après l'établissement de l'équilibre osmotique entre le muscle et la solution physiologique. (Cela peut prendre un temps assez long). Pour économiser du temps, on peut aussi opérer en même temps sur deux muscles semblables : c'est la méthode dont nous nous sommes servis dans toutes les expériences sur l'imbibition (v. plus loin). Nous avons profité du fait que les muscles symétriques de la même grenouille ont sensiblement la même pression osmotique (ou tout au moins que la différence entre le Δ des deux muscles symétriques est négligeable par rapport à celle observée d'un individu à l'autre) et nous avons pris deux muscles symétriques de la même grenouille (il s'agissait dans tous les cas des gastrocnémiens). Le premier a servi comme témoin. Il a été baigné dans la solution physiologique pure pour indiquer l'action de cette solution; l'autre subit en même temps l'action de la solution physiologique et de la caféine qui y est dissoute en concentration connue et variable avec l'expérience. Les chiffres ainsi obtenus doivent être corrigés en tenant compte des variations du muscle témoin.

Sous quelle forme chimique faut-il administrer la caféine? La caféine étant peu soluble dans l'eau, on emploie en médecine habituellement son benzoate ou son salicylate, tous les deux très solubles, qui ont la même action. De même en physiologie plusieurs expérimentateurs ont employé ces sels. C'est tout à fait inutile si on travaille sur les grenouilles. La caféine se dissout parfaitement dans la proportion de 1/100 ou même 1/75, et les concentrations dont nous avons eu besoin sont restées au-dessous de ce chiffre. Nous ne voyons donc pas d'inconvénient dans l'emploi de caféine basique, d'autant plus que l'ion salicylate (ou benzoate) paraît avoir une action antagoniste à la caféine (67).

Il reste à résoudre deux problèmes. D'une part la caféine est, bien que très faiblement, basique; d'autre part elle augmente par sa présence la pression osmotique de la solution. Il se pose la question de savoir si la caféine ne pourrait pas, en dehors de son action pharmacologique, et simplement par augmentation du Δ ou du pH de la solution, influencer la chronaxie (ou l'imbibition) et fausser les résultats si on n'en tient pas compte. Mais en réalité — comme il est très facile à contrôler par un simple calcul, —

les variations ainsi introduites sont tellement faibles par rapport aux variations dues à l'action purement pharmacologique qu'on ne commet pas d'erreur appréciable en les négligeant (26).

Toutes ces difficultés n'existaient pas, bien entendu, lorsque nous avons opéré sur la grenouille entière. Les injections ont été faites dans les sacs lymphatiques de la grenouille. De cette façon on peut injecter jusqu'à plusieurs cm^3 d'eau distillée. La résorption est assez lente et le milieu intérieur assez stable pour ne laisser influencer ni sa pression osmotique, ni son pH. Il a donc suffi d'injecter la caféine en solution dans l'eau distillée à 1 %.

L'objet d'expérience a été le muscle gastrocnémien de la grenouille. Celui-ci avait été, dans les expériences sur le muscle *in situ* simplement dénudé par une fente faite dans la peau de la face postérieure de la jambe. L'action du système nerveux avait été éliminée soit par destruction de la moelle au moyen d'une aiguille enfoncée dans le canal rachidien, soit par écrasement du bulbe rachidien et section du nerf. Pour les expériences sur le muscle isolé, celui-ci avait été enlevé du corps en gardant une partie des tissus environnants : soit que la patte entière ait été prise, avec la peau enlevée, soit qu'on ait laissé seulement le gastrocnémien et l'articulation du genou avec les tronçons des muscles qui s'y insèrent.

Les mesures de la chronaxie auraient pu être effectuées dans la solution même, à condition d'employer le chronaximètre (on ne peut employer la méthode des condensateurs, que si le circuit d'excitation a une résistance constante; or il est pratiquement impossible de fixer la résistance de la solution). Mais dans ces conditions, il se produit grâce à la présence du milieu conducteur des perturbations, qui sont capables de fausser les résultats. (L'erreur α (22) ; aussi avons-nous préféré opérer à l'air. Pour la durée de chaque mesure le muscle a été enlevé de la solution et mis sur du papier buvard imbibé de la même solution physiologique. Cependant dans ces conditions, il y a une autre cause d'erreur à éviter : si un muscle est exposé à l'air, même à l'air humide, après un certain temps sa chronaxie tend à augmenter (7 et 30). Pour éviter cette cause d'erreur, nous avons eu soin de laisser le muscle le moins longtemps possible à l'air, et, si une mesure traînait en longueur, de le laver souvent et abondamment avec la solution physiologique.

Voici comment nous avons procédé : après avoir déterminé la chronaxie à l'état normal, nous avons fait agir la caféine. Pendant l'action de celle-ci nous avons de temps en temps enlevé le muscle de la solution pour déterminer chaque fois sa chronaxie. Une mesure faite après le bain, comme on le fait d'habitude, ne suffit pas pour conclure ni au degré, ni même au sens des variations.

Les chronaxies ont été déterminées dans tous les cas avec la

méthode des condensateurs. Le circuit de charge comprenait : une source d'un nombre d'accumulateurs variable (1 à 4), chacun fournissant une tension de 2 volts; un réducteur de potentiel à 200 divisions et une boîte à capacités variables; le circuit de décharge; la préparation et une résistance de 7.000 Ω montée en série avec celle-ci (boîte à résistance (shunt) de Lapique).

L'électrode excitante a été dans tous les cas un simple fil d'argent chloruré (électrode impolarisable) piqué dans la profondeur du muscle. Comme deuxième électrode, nous avons pris soit une plaque d'argent qui, mise en contact avec les tissus avoisinants, formait une électrode diffuse, — soit le plus souvent un fil parcellé au premier, piqué dans le même muscle à une distance d'un centimètre environ. De cette façon, la résistance de la préparation est à peu près 3.000 Ω , et la résistance totale du circuit de décharge est sensiblement égale à 10.000 Ω .

Cette résistance étant toujours la même, nous indiquerons simplement dans nos expériences, au lieu de la chronaxie, la capacité correspondante.

La chronaxie se calcule suivant la formule classique :

$$\tau = 0,38 R Cw$$

où R signifie la résistance (10.000 Ω dans notre cas), Cw la capacité chronaxique.

En indiquant la durée du bain, il faut tenir compte de la durée des mesures, pendant lesquelles, comme nous disions, le muscle était en dehors de la solution. Dans ces conditions, bien qu'il y ait une diffusion de la caféine de la surface vers les parties profondes, l'entrée du poison est suspendue. — Si la durée du bain est très longue, on peut négliger ces quelques minutes. — Mais quelquefois l'action est tellement rapide, que la durée du bain a le même ordre de grandeur que la mesure. Dans ces cas, nous indiquerons toujours la durée du bain et de la mesure.

B. *Expériences.*

Qu'on donne la caféine sous forme d'injection, ou directement par application sur le muscle, son action est toujours relativement très rapide. La rapidité de l'action est connue par les médecins qui en profitent dans la médecine d'urgence.

En travaillant sur le muscle isolé il nous est arrivé de mesurer pendant l'intoxication des chronaxies différentes suivant l'endroit et la profondeur auxquels l'électrode a été piquée ou suivant la grandeur de la réponse prise comme seuil, alors qu'avant l'intoxication la chronaxie était partout et pour tous les seuils la même. Nous pensons expliquer ces différences par le fait que les fibres musculaires ne sont pas également atteintes par le poison; les

plus profondément situées sont moins atteintes et leur degré d'intoxication est en retard par rapport aux fibres superficielles.

L'action est différente suivant qu'on considère des doses relativement faibles ou plus fortes.

I. *Expérience sur le muscle isolé de Rana esculenta.*

a) Avec une concentration de 1 p. 1.000, il se produit une diminution de la chronaxie, qui peut aller jusqu'au tiers de sa valeur initiale. La diminution survient après un temps variable et la chronaxie atteint la valeur la plus basse autour de la dixième minute de bain pour remonter ensuite jusqu'à la valeur normale. Au fur et à mesure qu'on augmente la concentration de caféine, cette phase de diminution se raccourcit; après la diminution, la chronaxie atteint plus vite sa valeur initiale mais ne s'y arrête plus et remonte au delà de cette valeur. En même temps la rhéobase monte aussi et ceci peut aboutir rapidement à l'inexcitabilité et à la mortification du tissu.

Si on regarde le muscle à ce moment-là, on voit que son aspect est changé et qu'il est contracturé; il présente donc le phénomène typique du muscle de la grenouille rousse. Mais cette contracture est précédée d'une diminution de la chronaxie d'autant plus passagère que la dose a été plus forte.

1^{re} expérience. — Gastrocnémien de *Rana esculenta*.

10 h. 20-11 h. 20 : bain de solution de Ringer (modifiée).

	Rheobase	Chronaxie (millièmes de mF)
	1,6	90
11 h. 27-11 h. 33 : bain de Caféine à 1 p. 1.000 (en sol. physiologique)	1,06	65
11 h. 37-11 h. 45: Caféine 1 p. 1.000	1,75	120

2^e expérience. — *Rana esculenta*.

3 h. 45-5 h. 15: bain de solution de Ringer	2,25	120
5 h. 19-5 h. 25: bain de caféine 1 p. 1.000	6,0	60
Les 2 électrodes piquées à un autre endroit	3,0	50
5 h. 42-5 h. 50: Caféine 1 p. 1.000.	5,6	150

3^e expérience. — *Rana esculenta*.

	1,5	120
10 h. 05-10 h. 35: bain de Ringer.	1,05	110
10 h. 40-10 h. 45: bain de Caféine à 1 p. 1.000	0,95	50
Electrode piquée à un autre en- droit	0,85	60
10 h. 51-10 h. 57: Caféine à 1 p. 1.000	0,95	95
11 h. 02-11 h. 38: Caféine à 1 p. 1.000	0,95	35
11 h. 45-11 h. 53: Caféine à 1 p. 1.000	3,0	80
Les électrodes piquées à un autre endroit	1,5	70
12 h. 17-12 h. 18,5: Caféine à 5 p. 1.000	1,4	110
12 h. 25-12 h. 26: Caféine à 5 p. 1.000	très élevé	150-200

Le muscle remis dans la caféine à 5 p. 1.000 devient rapide-
ment inexcitable.

Nous voyons dans cette expérience qu'à la concentration de
1 p. 1.000 la caféine ne fait que diminuer la chronaxie passagè-
rement, sans l'augmenter, de même que dans les deux premiers
exemples. A la dose de 5 p. 1.000, rhéobase et chronaxie aug-
mentent rapidement, sans qu'on puisse toujours déceler la dimi-
nution, comme dans l'exemple suivant:

4^e expérience. — *Rana esculenta*.

	Rhéobase	Chronaxie
	0,52	100
6 h. 45-6 h. 46,5: bains de Caféine à 5 p. 1.000 (dans la solution de Ringer).		

La plus grande partie du muscle — surtout la surface — est
devenue inexcitable. En piquant plus profondément, on trouve
une chronaxie diminuée :

	Rhéobase	Chronaxie
	1,50	55
7 h.00-7 h. 02 : bain de Caféine à 5 p. 1.000.		

Le muscle est entièrement inexcitable.

II. Expériences sur le muscle de *R. esculenta* in situ.

Elles ont montré le même effet, et servent comme contrôle des expériences précédentes mais l'effet de la même dose est encore plus variable d'une expérience à l'autre. L'action se manifeste avec des doses entre 0,3-0,6 mgr pour gr. de l'animal.

Dans tous les cas, l'action est beaucoup plus lente que l'effet analogue sur le muscle isolé parce qu'ici l'action est retardée avec la résorption du poison injecté.

5^e expérience. — *R. esculenta* de 30 gr., bulbe écrasé.

Chronaxie du gastrocnémien: 80-90

Injection de Caféine: 10 mgr.

10 minutes après.....	50
20 —	50
30 —	40
40 —	32
50 —	30
65 —	30

15 minutes après l'injection survient une hyperexcitabilité, qui dure jusqu'à la cinquantième minute.

6^e expérience. — *R. esculenta* de 30 gr., bulbe écrasé.

Rh. 27 Chr. 57

Injection de Caféine: 1 mgr.

25 minutes après Rh. 47 Chr. 30

7^e expérience. — *Rana esculenta* de 25 gr., bulbe écrasé.

Rh. 30 Chr. 52

Injection de Caféine: 10 mgr. (env. 0,4 mgr. p. gr. de l'animal)

10 minutes après	30	40
20 —	30	15
30 —	18	20-25
45 —	22	60
70 —	50	120

III. Expériences sur le muscle isolé de *Rana fusca*.

Avec la concentration de 0,2 p. 1.000, on a une simple diminution qui atteint au bout d'un certain temps (environ 10 min. pour la concentration de 0,2 p. 1.000) le 1/3 ou la 1/2 de la valeur initiale pour remonter ensuite à la valeur normale. — Avec des doses plus fortes, cette diminution n'est que passagère et fait place à une seconde phase d'augmentation de la chronaxie et de la rhéobase aboutissant à l'inexcitabilité.

7^e expérience. — *Rana fusca*.

	Rhéobase	Chronaxie
	0,48	85
11 h. 25-11 h. 43: bain de solution physiologique (Ringer) ..	0,36	85
11 h. 55-11 h. 58: bain de Caféine à 0,2 p. 1.000.		
Mesures successives effectuées entre 11 h. 58 et 12 h. 08 :	0,52	85
	0,54	60
	0,54	55
	0,52	85
12 h. 08-12 h. 21: bain de Caféine	0,50	75-85

8^e expérience. — *R. fusca*. — Température: 9°.

0,26 135

(La chronaxie est très élevée à cause du froid)

5 h. 25-5 h. 40: bain de solution physiologique	0,26	130
5 h. 48-5 h. 51: bain de Caféine à 0,2 p. 1.000	0,35	65
5 h. 56-6 h. 01: bain de Caféine à 0,2 p. 1.000	0,28	125
L'électrode piquée à un autre endroit	0,50	125

9^e expérience. — *Rana fusca*.

Muscle gauche		Muscle droit (témoin)	
dans une solution de		dans une solution de	
NaCl 7 p. 1.000		NaCl 7 p. 1.000	
+ Caféine 1/3 p. 1.000			
Chronaxine initiale:	35	Chronaxine initiale:	35
3 minutes	32		
6 —	13		
9 —	22-25	4 minutes	40-50
16 —	40-50		
30 —	50	10 —	40-50

10^e expérience. — *R. fusca*.

Le gastrocnémien est placé dans une solution de caféine à 2/3 p. 1.000; environ 10' après, le muscle est rigide et inexcitable.

IV. *Expériences sur le muscle de Rana fusca in situ.*

11^e expérience. — R. fusca — bulbe écrasé.

	Chronaxie: 50
Injection de caféine: 1 mgr.	
10 minutes après	16
15 —	12
30 —	100

12^e expérience. — Rana fusca, bulbe écrasé.

Chronaxie: 60

Injection de Caféine : 5 mgr.

15 minutes après	30
30 —	50
60 —	70

13^e expérience. — Rana fusca, 45 gr., bulbe écrasé, sciatique sectionné.

	Rheobase	Chronaxie
	24	55
Injection de Caféine : 5 mgr.		
10 minutes après	26	40
15 —	23	53
25 —	20	65
32 —	20	200
55 —	20	310

14^e expérience. — Rana fusca, 45 gr., bulbe écrasé.

Chronaxie initiale: Rh. 0,25 Chr. 32

Injection de Caféine: 10 mgr.

8 minutes après	0,27	25
20 —	0,26	17
25 —	0,23	25
35 —	0,30	35
45 —	0,42	55
55 —		55

On voit donc que les muscles de la grenouille rousse et de la grenouille verte se comportent de la même façon, à la dose près. Une simple diminution se produit à la dose de :

1 p. 1.000 chez la grenouille verte;

0,2 p. 1.000 chez la grenouille rousse.

Et les deux phases à la concentration de :

5 p. 1.000 chez la grenouille verte;

0,5 p. 1.000 chez la grenouille rousse.

En résumé, on produit sur le muscle de rana fusca avec une dose 5 fois plus faible, un effet semblable à l'effet produit sur celui de rana esculenta.

Cette différence mise à part, l'action de la caféine sur la chronaxie des deux espèces est sensiblement la même.

La diminution avec les petites doses, et celle au début de l'action des grandes doses doivent être interprétées de la même façon : il s'agit évidemment dans les deux cas d'une intoxication faible. Le phénomène se résume donc en ceci : *une faible intoxication produit une diminution de la chronaxie, une intoxication forte, un allongement.*

Ce n'est pas une propriété particulière de la caféine. Le même phénomène a été observé avec toute une série d'agents physiques et chimiques. Elle a été reproduite par la nicotine (37 et 38), par le chlorure de K, par les ammoniums substitués, la guanidine, le BaCl_2 , le sulfocyanate de Na, les alcalis, l'eau distillée, enfin la vératrine, produits auxquels nous pouvons maintenant ajouter la caféine. Lapique a donné, de ce phénomène qu'il considère comme général, une explication dont nous parlerons plus loin.

Dans tous les cas d'inversions chronaxiques, les variations suivent le même ordre : diminution d'abord, augmentation ensuite. (Dans l'intoxication forte.)

On pourrait penser que les chronaxies mesurées après action de la caféine étaient dues à une excitation des terminaisons nerveuses. Mais des expériences faites sur le M. couturier ont vérifié nos résultats. Le tiers pelvien de ce muscle est pratiquement exempt de terminaisons nerveuses. L'excitation de cette partie avant et après action de la caféine a montré les mêmes modifications que dans le gastrocnémien.

II. Action sur l'imbibition du muscle strié

A. Historique.

La chronaxie ne présente pas seule les variations décrites dans le chapitre précédent. Elle est accompagnée de variations analogues de l'état fonctionnel et physico-chimique du muscle.

Quant à l'état fonctionnel, la plupart des substances mentionnées sont connues pour produire un état particulier du muscle, caractérisé par des contractures, des secousses fibrillaires ou simplement par une disposition à la contraction. Or, cet état est lié à la diminution de chronaxie, et cesse aussitôt que le muscle arrive dans la phase d'augmentation de chronaxie. Avec la caféine on peut citer un fait de même ordre, trouvé par Jacoby et Golowinsky (14). Ils ont observé des fibres musculaires de grenouilles, placées dans la caféine, sous le microscope. En examinant des fibres rompues, ils ont vu naître, au niveau de la rupture, une onde de contraction, qui se propageait sur toute la fibre à la façon des ondes péristaltiques. Ce phénomène, qui manquait dans les fibres intactes et dans celle de *Rana fusca*, coïncide probablement avec la diminution de chronaxie.

Nous nous occuperons surtout des variations de l'état physico-chimique. La substance cellulaire étant un colloïde, son état physico-chimique se manifeste par quelques propriétés dites colloïdales, qui peuvent être considérées comme des indices de l'état physico-chimique. Or, on a remarqué depuis longtemps que les variations de ces propriétés sont intimement liées à la chronaxie.

Une de ces propriétés caractéristiques de l'état colloïdal est l'aptitude à l'imbibition.

On appelle « aptitude à l'imbibition » la propriété que possède toute substance colloïdale, et grâce à laquelle le colloïde, mis dans une solution hypotonique, absorbe une certaine quantité d'eau, se gonfle, *s'imbibe*. Le degré d'imbibition, c'est-à-dire la quantité d'eau absorbée, dépend :

1° De la concentration du milieu extérieur. Plus le milieu est concentré, moins le colloïde s'imbibe. Il y a une concentration pour laquelle l'imbibition est zéro. C'est la solution isotonique. Dans les solutions plus concentrées, le colloïde perd de l'eau.

2° De l'état du colloïde même : c'est justement *l'aptitude à l'imbibition* (ou « affinité à l'eau »). Celle-ci dépend de la composi-

tion chimique et des propriétés physiques (degré d'ionisation, etc.). Elle est un caractère fondamental de l'état colloïdal, et tout changement dans cette « aptitude à l'imbibition » indique un changement dans la composition intime du colloïde, — du protoplasma dans le cas présent.

Les premières expériences sur le rapport entre chronaxie et imbibition ont été effectuées sur le nerf. Dans une série de recherches, commencée en 1914, et continuée après la guerre, Lapique en collaboration avec Legendre et Mme Lapique, ont étudié l'action de plusieurs agents divers (25, 30, 31, 32). Ils ont trouvé qu'une diminution de chronaxie coïncide toujours avec un gonflement de la myeline, observé au microscope et témoignant d'une augmentation de l'hydratation. Ceci a été trouvé avec les agents les plus divers : le froid, les oxalates (agissant en précipitant le calcium), la cocaïne, l'éther, le chloroforme.

En même temps, M. et Mme Lapique ont fait des recherches analogues sur le muscle (26). Dans ce cas, au lieu d'examiner le tissu sous le microscope, ils ont exprimé les variations de l'imbibition par les variations de poids du muscle. C'est la même méthode dont nous nous sommes servis et que nous décrirons à propos de nos expériences. Ils ont trouvé que le curare et la spartéine, qui augmentent la chronaxie du muscle en diminuant l'imbibition, tandis que l'éserine et la veratrine, qui diminuent la chronaxie, augmentent l'imbibition.

D'autre part Mme Lapique, en comparant les différents muscles de la grenouille, du crapaud, etc., a trouvé qu'une corrélation relie aussi d'un muscle à l'autre la chronaxie et l'imbibition (36). Plus le muscle est rapide, plus grande est son affinité pour l'eau, les autres conditions étant égales. Les ions K et Ca ont été étudiés par Wessberge et Biancini, et surtout par Mlle Nattan-Larrier dans sa thèse, où l'on trouve, à côté des recherches personnelles, un historique complet de la question (53). Ces recherches comprennent les agents suivants : le K, le Ca, l'extrait de l'*ammanita muscaria*, la choline, les variations du pH et de la température.

L'ion K qui diminue la chronaxie augmente l'imbibition; de même agissent l'*ammanita muscaria* et la choline. Par contre, les ions calcium, lanthane, cérium, qui augmentent la chronaxie, diminuent l'aptitude à l'imbibition. (V. aussi 45, 46.)

Le pH, comme nous savons, influence profondément l'état colloïdal du protoplasma. Il influence l'imbibition, la tension superficielle, le degré d'ionisation, etc.; toutes ces valeurs présentent un minimum pour une certaine valeur de pH, le point *iso-électrique*. La chronaxie présente au même pH un maximum net (44).

Quant à la température, on sait que la chronaxie décroît, si la température croît. Or, la température, tant que le tissu est vivant, augmente son imbibition.

Dans toutes ces recherches on s'est contenté de connaître le sens des variations au début de l'action du poison. Mais nous avons dit que beaucoup d'agents modifiant l'excitabilité, agissent en deux phases, d'action inverse. Quant à l'imbibition, y a-t-il aussi renversement dans la seconde phase? Cette question a été posée par M. Lapicque, ces dernières années (21). Dans le cas de la caféine, les expériences qui suivent vont donner à cette question une réponse affirmative.

L'action de la caféine sur l'imbibition des tissus vivants n'a jamais été mesurée. On sait cependant qu'en agissant sur les colloïdes inertes, non vivants, elle est fortement déshydratante. Cette action fut étudiée sur la gélatine et la serine par Szelöczey (62), qui voulait expliquer par ce mécanisme l'action diurétique de la caféine. Mais l'action sur le protoplasma vivant peut ne pas être la même. C'est ce que nous nous sommes proposés d'étudier.

B. Technique.

Nous nous sommes servis de la technique mise au point par M. et Mme Lapicque, adoptée aussi par Mlle Nattan-Larrier. Elle est basée sur le principe très simple que le muscle en s'imbibant augmente d'un poids égal à la quantité d'eau absorbée. On n'a qu'à mesurer le poids du muscle avant et après l'action du poison, et l'imbibition peut être exprimée par la différence des deux mesures.

Comme solution physiologique nous avons employé dans tous les cas une simple solution de NaCl dans l'eau de source. (Voir p. 11). C'est surtout dans ces expériences qu'une différence entre la pression osmotique du muscle et de la solution peut être particulièrement gênante, puisqu'elle influence l'imbibition plus fortement que la caféine, dont l'action peut être complètement dissimulée. Aussi avons-nous préféré opérer toujours (comme dans une partie des expériences sur la chronaxie), sur deux muscles simultanément; le premier étant traité par la caféine, le second servant comme témoin. Les résultats seront évalués par comparaison.

En ce qui concerne les variations du témoin, il y a trois possibilités :

a) si la pression osmotique de la solution est égale à celle du muscle (environ 9 p. 1.000 de NaCl), il n'y aura pas de changement de poids.

b) si la solution est hypotonique, le poids du muscle augmentera.

c) si elle est hypertonique, il y aura perte de poids.

Quant au muscle caféiné, il subit encore à côté de ces variations les variations dues à la caféine. Les deux actions vont se

surajouter et le résultat sera une courbe de poids plus compliquée que celle du témoin. Ainsi une augmentation de l'aptitude à l'imbibition, due à la caféine, se manifestera par une augmentation plus considérable ou une diminution moins marquée; une diminution due à la caféine par une diminution plus accusée ou une augmentation plus petite que celle du témoin.

Tous les chiffres doivent être, bien entendu, rapportés au poids initial du muscle correspondant, qui peut être différent pour les deux muscles du même animal.

Voici comment nous avons procédé. La préparation de l'objet d'expérience a été un peu différente de celle dont on s'est servi pour déterminer la chronaxie. On commence par isoler les deux gastrocnémiens de la grenouille, dont les centres ont été préalablement détruits. Mais cette fois il y a intérêt à éliminer toutes les substances inertes. On dissèque donc le muscle soigneusement, en évitant toute lésion; les tendons sont sectionnés aussi près de la chair musculaire qu'il est possible, sans léser celle-ci. Les muscles, après avoir été isolés, sont rapidement rincés à l'eau physiologique pour les débarrasser du sang et des caillots adhérents, essuyés entre deux feuilles de papier buvard et pesés sur une balance de précision. Ensuite ils sont mis chacun dans la solution correspondante, dont il seront repris de temps en temps, essuyés et pesés de la même façon.

Les pesées ont été effectuées soit sur la balance de Curie, soit sur une balance à chaîne, en tous cas sur des balances à lecture directe (pour éviter la perte de temps), mesurant avec précision les mgrs. Le muscle a été mis sur le plateau de la balance dans un petit récipient de verre à couvercle, pour éviter l'évaporation, pendant la mesure. Il persiste d'ailleurs toujours une certaine imprécision, due à la petite quantité d'eau que l'essuyage n'enlève pas complètement. D'où une légère oscillation du poids, mais ces oscillations restent généralement au-dessous de 2 à 3 mgrs.

Dans les expériences suivantes, le temps t est indiqué, comme dans les expériences sur la chronaxie, en ne comptant que le séjour dans la solution. La durée des pesées (environ 2 minutes pour chacune) n'est pas comptée.

Nous donnons les valeurs du poids du muscle caféiné M , et du témoin N .

Nous supposons que le muscle M , si on le mettait dans la solution physiologique seule, subirait pendant un temps t un changement dans le même rapport que le témoin; il serait donc égal à

$$\frac{N_t M_0}{N_0}$$

(N_0, M_0 : poids initiaux.

N_t : poids modifié après le temps t)

Pour évaluer les modifications introduites par la caféine, il suffit de rapporter les valeurs M_t trouvés pour le muscle caféiné, à ces valeurs calculées. En mettant ces dernières = 1, la modification sera

$$P = \frac{M_t N_0}{M_0 N_t}$$

C. Expériences.

A) Expériences sur *Rana esculenta*.

1^{re} expérience. — *Rana esculenta*. — Solution physiologique : NaCl 9 p. 1.000 dans l'eau de source. — Caféine à 0,1 p. 1.000.

Temps	Poids du muscle témoin en mgr.	Poids du muscle caféiné (mgr.)
0	173,5	171,5
5'	172,5	171,5
13'	174	171
26'	173	171
44'	173,5	171
82'	176,5	174,5

Avec cette concentration de caféine, il n'y a pas de changement appréciable par rapport au témoin. Celui reste lui-même constant, la solution physiologique est isotonique dans ce cas.

La même solution peut, dans un autre cas, être légèrement hypertonique, comme dans l'expérience suivante.

2^e expérience. — *Rana esculenta*. — Solution physiologique: NaCl 9 p. 1.000 dans l'eau de source; caféine à 1 p. 1.000.

Temps	Poids du muscle témoin en mgr.	Poids du muscle caféiné (mgr.)	P
0'	404,5	395	1.000
15'	398	398,5	1.023
45'	392	417,5	1.089
75'	391,5	410	1.071

A la concentration de 1 p. 1.000 de caféine, le muscle caféiné augmente sensiblement de poids. L'action est d'autant plus manifeste que le témoin diminue en même temps.

3^e expérience. — *Rana esculenta*. — Même solution physiologique de NaCl à 9 p. 1.000. — Caféine à 1 p. 1.000

Temps	Poids du muscle témoin en mgr.	Poids du muscle caféiné (mgr.)	P
0'	421	422,5	1.000
5'	422,5	429,5	1.013
35'	424	447	1.05
65'	423	459	1.08
205'	439	490	1.113

La même solution physiologique, qui, dans la première expérience, a été isotonique, dans la deuxième hypertonique, est dans la troisième, hypotonique : le témoin augmente de poids; l'action de la caféine se manifeste par une augmentation encore plus forte du muscle caféiné.

Dans l'expérience suivante, nous avons suivi parallèlement avec l'imbibition la chronaxie.

4^e expérience. — *Rana esculenta*. — Solution physiologique à 9 p. 1.000. — Caféine à 1 p. 1.000. — Cap. chr. des deux muscles: 0,100 mF.

Temps	Poids du muscle témoin en mgr.	Poids du muscle caféiné (mgr.)	P
0'	778	755	1.000
10'	778,5	775	1.024
26'	780	788,5	1.040
40'	780	798	1.052
Cap. chronaxique: 0,50 mF.			
70'	788	811	1.061
24 h. après	876	877	1.030

L'augmentation de l'imbibition coïncide avec une forte diminution de chronaxie.

5^e expérience. — *Rana esculenta*. — Solution physiologique: NaCl 7 p. 1.000 dans l'eau de source. — Caféine à 1 p. 1.000.

Temps	Poids du muscle témoin en mgr.	Poids du muscle caféiné (mgr.)	P
0'	386	378	1.000
5'	397	395	1.015
10'	408	407	1.020
17'	414	420	1.037
22'	421	425	1.030
37'	437	430	1.005
57'	447	447	1.020
77'	466	468	1.025
24 h. après	505	515	1.040

Ici, la solution physiologique est franchement hypotonique : augmentation des deux muscles, plus forte du muscle caféiné.

6° *expérience.* — *Rana esculenta.* — Solution physiologique: NaCl
9 p. 1.000. — Caféine à 1 p. 1.000.

Temps	Poids du muscle témoin en mgr.	Poids du muscle caféiné (mgr.)	P
0'	662,5	649	1.000
12'	651	647,5	1.016
42'	639	671	1.073
70'	633	675	1.089
100'	625	697,5	1.137
135'		711	
170'	619	717	1.182
195'	615	725	1.203
24 heures, après	607,5	743	1.250

Dans les deux expériences suivantes, la teneur en caféine de la solution est plus forte.

7° *expérience.* — *Rana esculenta.* — Solution physiologique: NaCl
à 7 p. 1.000. — Caféine à 5 p. 1.000.

Temps	Poids du muscle témoin en mgr.	Poids du muscle caféiné (mgr.)	P
0'	525	547	1.000
6'	522	545	1.002
16'	534	565	1.015
30'	543	571	1.011
45'	563	549	0,935
120'	595	506	0,817

8° *expérience.* — *Rana esculenta.* — Solution physiologique: NaCl
9 p. 1.000. — Caféine, 5 p. 1.000.

Temps	Poids du muscle témoin en mgr.	Poids du muscle caféiné (mgr.)	P
0'	605	611,5	1.000
5'	605	620,5	1.015
11'	605	626	1.025
27'	609	629	1.020
43'	610	609	0.987
100'	619,5	596,5	0,976

Ces deux expériences présentent deux particularités par rapport aux précédentes.

1° Après une phase passagère d'augmentation, l'imbibition diminue, exactement comme les deux phases inverses de la chronaxie, qui apparaissent d'ailleurs avec la même dose.

2° L'augmentation est beaucoup moins accentuée (2 % au maximum, au lieu de 10-12 % dans les expériences 2-6), probablement parce que l'augmentation de l'aptitude à l'imbibition est trop passagère, et fait place à une diminution, avant que l'équilibre osmotique ait eu le temps de s'installer.

Voici enfin quelques expériences faites, à des concentrations différentes, sur le muscle de *Rana fusca*.

9° *expérience*. — *R. fusca*. — Solution physiologique: NaCl 9 p. 1.000. — Caféine: 0,1 p. 1.000.

Temps	Poids du muscle témoin en mgr.	Poids du muscle caféiné (mgr.)	P
0'	414	399	1.000
25'	411	403	1.010
50'	411	406,5	1.018
70'	411	405	1.015
115'	413	405	1.015
145'	414	411	1.030
175'	415	414	1.037

Cette dose, qui diminue la chronaxie musculaire de *R. fusca*, augmente son imbibition.

10° *expérience*. — *R. fusca*. — Solution physiologique: 7 p. 1.000. — Caféine: 1 p. 1.000.

Temps	Poids du muscle témoin en mgr.	Poids du muscle caféiné (mgr.)	P
0'	755	723,5	1.000
4'	765,5	741,5	1.011
6'	772	743	1.003
8'	773,5	743	1.002
10'	778	741,5	0.995
12'	782	727	0.971
14'	783	731	0.975
16'	785	720	0.958
30'	818	702	0.898

11^e expérience. — *R. fusca*. — Solution physiologique: NaCl

7 p. 1.000. — Caféine à 1 p. 1.000.

Temps	Poids du muscle témoin en mgr.	Poids du muscle caféiné (mgr.)	P
0'	351	309	1.000
11'	363	343,5	1.073
17'	362	342	1.073
24'	370	343	1.051
29'	371	346	1.060
36'	372	350	1.068
42'	374	342	1.040
48'	371	338	1.033
54'	374,5	344,5	1.045
60'	379	328	0.983
66'	384	324	0.960
90'	391	331	0.962

Cette concentration a une action correspondante à 5 p. 1.000 chez la grenouille verte.

12^e expérience. — *R. fusca*. — Solution physiologique: NaCl

7 p. 1.000. — Caféine à 1 p. 1.000.

Temps	Poids du muscle témoin en mgr.	Poids du muscle caféiné (mgr.)	P
0'	526,5	530	
5'		549	
10'		566	
13'	547		
17'		583	
		(Chronaxie: 30 mF/1.000)	
20'	558		
25'	564		
27'		595	
	(Chronaxie: 45 mf/1.000)		
45'	579		
52'		587	
110'	599	587	

Les pesées n'ayant pas été effectuées après le même intervalle, les valeurs de *P* n'ont pas pu être déterminées dans cette expérience. Mais la comparaison des deux muscles montre assez nettement les mêmes modifications que dans l'expérience précédente. Lorsque le muscle caféiné était en augmentation par rapport au témoin, la détermination de la chronaxie a donné un chiffre plus bas du même côté.

13^e expérience. — *R. fusca*. — Solution de NaCl à 3 p. 1.000

(Solution fortement hypotonique!) — Caféine à 1 p. 1.000.

Temps	Poids du muscle témoin en mgr.	Poids du muscle caféine (mgr.)	P
0'	547	556	1.000
4'	565	569	0.991
7'	570	578	1.000
10'	576,5	587	1.001
13'	585	595	1.001
15'	591	612	1.018
17'	597	622	1.024
19'	601	624	1.020
21'	606	625	1.012
23'	610	630	1.015
25'	614	630	1.010
27'	618	633	1.007
29'	620	633,5	1.005
31'	628	633	0.992
33'	629	630	0.985
35'	633	635	0.987
37'	638	636,5	0.982
39'	641	635	0.976
41'		635	
43'		629	
4 heures après	807	556	0.678

B. Résultats.

Résumons les résultats de ces expériences en les comparant avec celles faites sur la chronaxie.

Avec les doses qui diminuent la chronaxie musculaire, l'imbibition montre une simple augmentation; on a ceci avec la concentration de 1 p. 1.000 chez la grenouille verte, avec 0,1 p. 1.000 chez la grenouille rousse.

Des concentrations cinq fois plus grandes et davantage produisent une diminution de chronaxie passagère suivie d'une forte augmentation. Avec les mêmes doses, l'imbibition du muscle caféiné est d'abord plus grande que celle du témoin; ensuite elle descend au-dessous de celle-ci (fig. 1.) Il est évident que les variations de l'aptitude à l'imbibition qui sont à la base des variations du poids doivent se faire en sens inverse.

Quant au moment où l'augmentation s'inverse en diminution, il est difficile à préciser. Le temps après lequel le poids revient à sa valeur semble en moyenne plus long que la phase de dimi-

nution de la chronaxie, mais il faut toujours considérer que ce n'est pas l'imbibition, le degré de l'hydratation qui est en rapport avec la chronaxie, mais bien l'aptitude à l'imbibition, qui est la cause de l'imbibition et qui peut changer sans qu'il en résulte une variation du poids (si la concentration du milieu change en même temps). Le rapport entre l'aptitude à l'imbibition et les variations de poids donnerait une formule assez compliquée, où plusieurs facteurs interviennent. Nous nous dispensons de l'établissement de cette formule. Ce qui importe c'est que les variations de poids sont en retard sur celles de l'aptitude à l'imbibition; celle-ci atteint la valeur normale à un moment qui correspond environ au sommet de la courbe des poids. En même temps, la chronaxie est remontée à sa valeur normale et dès ce moment, elle monte rapidement jusqu'à disparition de l'excitabilité; le muscle continue à perdre du poids et la phase de désimbibition s'accomplit presque entièrement sur le tissu mort. Le muscle se comporte

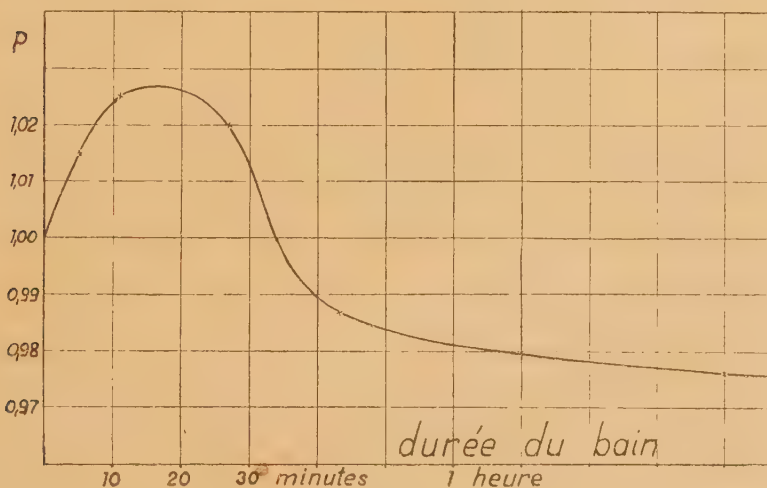


FIG. 1. — Variation de poids d'un muscle de *Rana esculenta* dans une solution de caféine à 5 p. 1000

alors tout à fait comme un colloïde inerte. (Voir le travail de Szelöczy, 62.)

Voilà donc un cas où, une fois de plus, une augmentation d'imbibition correspond à une diminution de chronaxie et inversement.

Une liaison si étroite entre ces deux propriétés fait soupçonner une cause commune à la base de leurs variations : ce sont suivant M. Lapicque des variations de l'état colloïdal du protoplasma (20, 21). Le colloïde protoplasmique est à l'état normal dans un équilibre très labile. Cet équilibre peut être troublé par les agents

physiques ou chimiques les plus divers. Que l'équilibre soit troublé dans un sens ou dans l'autre, le trouble provoque de la part du protoplasma, grâce à l'irritabilité de celui-ci, une réaction qui est toujours la même, et qui se manifeste par plusieurs phénomènes : par un trouble optique indiquant un commencement de précipitation, par l'augmentation de la perméabilité, l'augmentation de l'aptitude à l'imbibition, la diminution de chronaxie, l'apparition d'acide lactique (démontrée pour la caféine par Ransom (55) et enfin par les contractures ou secousses spontanées (chez la caféine l'onde de contraction, signalée page 21). Ces phénomènes accompagnent l'excitation momentanée produite par exemple par un choc d'induction ; mais ils accompagnent également l'action de toute les substances « excitantes » (comme la caféine) ou mieux des doses excitantes de ces substances. A des doses plus fortes les mêmes substances provoquent, au lieu d'une irritation qui est une réaction pour ainsi dire « vitale » du protoplasma une lésion de celui-ci qui se comporte alors comme une substance inerte sur laquelle chaque poison agit de la même façon que sur n'importe quelle colloïde inerte.

En résumé, la caféine agit comme la plupart des substances excitantes en produisant, avec une intoxication légère, une diminution de chronaxie, avec augmentation de l'imbibition, témoin de la réaction de la cellule. Au cours de l'intoxication forte elle augmente la chronaxie et tue la cellule en même temps que l'imbibition diminue : c'est l'action deshydratante sur le colloïde inerte.

III. Antagonisme de la caféine et du curare

Il existe encore une façon très simple de mettre en évidence la diminution de chronaxie que produit la caféine en agissant sur la grenouille verte, c'est de démontrer son antagonisme vis-à-vis du curare. Le curare est un poison du muscle, qui a la propriété d'augmenter sa chronaxie sans agir sur celle du nerf. Il en résulte une « disjonction chronaxique » qui empêche le passage de l'influx nerveux ; c'est ce qu'on appelle « curarisation » (23). Il est évident, que si l'on fait agir simultanément deux poisons, qui produisent une variation du même ordre de grandeur, mais dans des sens contraires, ils doivent réciproquement diminuer leur action.

Pour cela nous avons fait deux séries d'expériences. Une première, sur la préparation neuro-musculaire, en ajoutant les poisons sous forme d'injections dans le sac lymphatique dorsal.

I. Expériences sur la préparation neuromusculaire.

Dans deux verres à pied nous avons préparé deux solutions, toutes les deux à base de la même solution physiologique à 0,7 % de *NaCl* dans l'eau de source, la première contenant en outre 0,5 p. 1000 de curare, la deuxième 0,1 p. 1000 de caféine. Chacune des deux préparations de la même grenouille est mise dans une des solutions, dont elle sera reprise de temps en temps pour constater son excitabilité ou inexcitabilité indirecte, le nerf étant placé sur un excitateur de Lapicque. A un certain moment les deux muscles sont échangés et on continue à suivre le comportement de chacun dans la nouvelle solution.

Exp. du 1^{er} juin 1932.

5 h. 20 — Les deux préparations sont placées dans les deux solutions différentes : *A* dans le curare, *B* dans la caféine ; on ne suit d'abord que le premier .

5 h. 30 — Curarisation avancée, mais incomplète.

5 h. 32 — Curarisation complète. — A ce moment les deux muscles sont échangés. — On continue à les suivre jusqu'à

6 h. 40 — Le muscle *A* est encore curarisé. — Muscle *B* a conservé son excitabilité indirecte, sans augmentation de seuil.

Nous pensions à la possibilité d'une fixation des poisons par le tissu musculaire, ce qui aurait comme conséquence la diminution de la concentration primitive de la solution, de sorte que le second muscle ne recevrait pas la même dose du poison que le premier. Pour parer à cette possibilité nous avons préparé, dans les expériences qui suivent, deux solutions pour chaque muscle, de façon que chaque muscle puisse être mis, au moment de l'échange des solutions, dans une solution fraîche.

Exp. A du 7 juin 1932.

- 2 h. 55 — Comme précédemment, le muscle A est mis dans le curare, le muscle B dans la caféine.
- 3 h. 30 — Curarisation complète de A. — Il est transporté dans la caféine, B dans le curare
- 4 h. 20 — A reste curarisé, B commence à l'être.
- 4 h. 45 — A toujours curarisé, et B aussi.

Exp. B du 7 juin, 1932.

- 3 h. 06 — A placé dans le curare, B dans la caféine.
- 4 h. 40 — A n'est pas encore curarisé. — On augmente la concentration de curare à 2 p. 1000.
- 5 h. 05 — Curarisation incomplète. — Sans attendre la curarisation complète, A est transporté dans la caféine, B dans le curare à 2 p. 1000.
- 5 h. 22 — A reste curarisé,
- 5 h. 50 — B n'est pas encore curarisé, mais il y a déjà une augmentation du seuil de l'excitation indirecte : la rhéobase, qui était au début 0,45, est maintenant 2^v.

Exp. C du 7 juin, 1932.

- 3 h. 25 — Muscle A placé dans le curare, muscle B dans la caféine.
- 3 h. 55 — Curarisation presque complète du muscle A. — Echange des solutions.
- 4 h. 25 — Curarisation avancée chez A, pas de curarisation chez B.
- 4 h. 50 — A : curarisation complète
B : augmentation du seuil de l'excitation indirecte de 0,40 à 1,2.
- 5 h. 10 — Curarisation complète chez B.

On voit déjà par ces expériences, qu'il existe bien un antagonisme ; dans les trois dernières expériences la curarisation a été nettement retardée.

En effet, si on examine les variations des muscles B :
dans la 2. il y a curarisation après 75' au lieu de 35'
dans la 3. il y a curarisation après 45' au lieu de 25'
dans la 4. il y a curarisation après 55' au lieu de 30'

Dans la 1^{re} expérience il n'y a même pas de curarisation du tout.

Mais, comme les résultats de la première expérience ne sont pas, pour des raisons déjà mentionnées, irréprochables, il reste tout au moins douteux, que la curarisation puisse être empêchée par la caféine.

Il est d'ailleurs plus logique de supposer que l'antagonisme se manifeste par un simple retard. La diminution de chronaxie due à la caféine n'est que transitoire ; elle est bientôt suivie d'une ré-augmentation et alors il n'y a plus d'action antagoniste. Si la dose de caféine est plus forte, elle peut même augmenter la chronaxie et renforcer l'action du curare au lieu de l'affaiblir. Ce comportement est semblable à celui de la nicotine. Cet alcaloïde, qui diminue dans une première phase la chronaxie, et l'augmente dans une seconde, est dans la première phase antagoniste du curare, et uniquement dans la première (38).

Chose curieuse, l'antagonisme ne marche qu'en sens unique, pour ainsi dire. Autrement dit : lorsque c'est la caféine qui agit la première, elle peut retarder la curarisation ultérieure, tandis qu'elle est incapable de faire même transitoirement disparaître ou diminuer une curarisation une fois commencée. Dans nos deux premières expériences chez les muscles A la curarisation a été établie quand la caféine a commencée d'agir, mais dans les deux autres la curarisation n'était pas encore achevée, lorsque les muscles ont été transportés : dans ces deux cas aussi, la curarisation s'achève quand même.

Les injections ont donné les mêmes résultats.

Pour ces injections nous avons employés la même préparation de curare-type dissoute dans l'eau distillée, dont l'activité pharmacodynamique a été contrôlée simultanément avec la même dose sur un animal de même taille et même sexe que l'animal en expérience.

Sur l'animal entier il y a encore cette difficulté que la caféine agit en dehors du muscle sur d'autres organes, notamment sur la moëlle dorsale, où elle provoque, comme nous le verrons plus loin, une hyperexcitabilité qu'il faut bien distinguer des phénomènes musculaires, puisqu'elle peut dissimuler un commencement de curarisation. La curarisation commençante se manifeste alors par une maladresse, une incoordination, résultant de l'exclusion des mouvements de certaines groupes musculaire, atteints du poison.

Les deux poisons ont été injectés dans le sac lymphatique dorsal.

Exp. du 27 mai 1932. — Deux *Rana esculenta*, femelles, de 30 gr. environ.

4 h. 45 — Grenouille A reçoit 0,25 mgr. de caféine.

5 h. 00 — A et B reçoivent en même temps 0,5 de curare-type.

5 h. 30 — A : hyperexcitabilité, sans curarisation.

B : curarisation presque complète.

6 h. 30 — A : commencement de curarisation.

B : curarisation complète.

7 h. 00 — Les deux animaux sont dans le même état, qu'à 6 h. 30.

Exp. du 1^{er} juillet 1932.

Grenouille A de 30 gr. — Injection en même temps de 3 mgr de curare et de 3 mgr. de caféine. — 2 heures après les injections l'animal n'est pas encore curarisé. (Notons que la circulation a dû être ralentie dans ce cas par la dissection du nerf).

Grenouille B de 30 gr. — Injection de 0,2 mgr. de curare. 25 minutes après : le curare n'a pas encore agi ; injection de 3 mgr. de caféine. 35 minutes après l'injection de curare le muscle est encore excitable par le nerf ; 55 minutes après l'injection, l'animal est complètement curarisé.

Grenouille C de 30 gr. — Injection de 0,3 mgr. de curare. — 35 minutes après curarisation presque complète ; injection de 5 mgr. de caféine. — Pas de cessation de la curarisation.

Expérience du 30 mai 1932. Deux grenouilles vertes de 30 gr. reçoivent en même temps les mêmes injections ; mêmes résultats.

3 h. 45 — Injections de 0,4 mgr. de curare.

4 h. 20 — Les deux animaux sont presque complètement paralysés.

4 h. 25 — Ils reçoivent en même temps 2,5 mgr. de caféine. Malgré cette injection, la curarisation avance.

Les résultats sont les mêmes qu'en administrant les poisons en bain. Si la caféine est administrée avant le curare (exp. du 27 mai) ou en même temps (exp. C du 1^{er} juin) elle peut empêcher ou retarder la curarisation. Plus tard elle est impuissante contre le curare. Elle ne peut donc pas servir comme antitoxique.

L'antagonisme de la caféine et du curare a été mis en évidence encore d'un autre point de vue par Jacoby et Golowinsky (14) Ils ont constaté que l'onde de contraction, signalée à la p. 21, manquait également en présence du curare. D'où les auteurs ont conclu que, le curare étant un poison des terminaisons nerveuses (nous sommes en 1908 !), la caféine, elle aussi doit agir sur les terminaisons nerveuses. L'interprétation est évidemment fausse, puisque nous savons aujourd'hui que toutes les deux substances agissent sur le protoplasma ; mais le fait démontre une fois de plus l'antagonisme fonctionnel entre le curare et la caféine.

IV. Action de la caféine sur la chronaxie cardiaque

A. Historique.

La chronaxie cardiaque, mesurée la première fois par Mme Lapique et ses collaborateurs (12, 48 *bis*), a été surtout étudiée par C. Veil, dans sa thèse (65). Au même endroit elle indique la méthode à suivre, méthode que nous avons adopté après elle. Avec la technique que nous décrirons plus loin, elle a déterminé la chronaxie des différentes cavités du cœur : du sinus, de l'oreillette, et du ventricule. Elle a trouvé que les chronaxies de ces différentes cavités cardiaques sont à l'état normal sensiblement égales entre elles et ont chez la grenouille la valeur moyenne de 3σ ; le cœur est donc dix fois plus lent que le gastrocémien.

Non moins intéressantes sont les constatations sur les « faisceaux de passage ». Ce sont des ponts de tissu musculaire qui réunissent les muscles des différentes cavités, et qui sont chargés de transmettre l'excitation d'une cavité à l'autre : le pont sino-auriculaire (chez la grenouille réduit à un amas de tissu embryonnaire) et le pont auriculo-ventriculaire. Ce dernier analogue au *faisceau de His* des mammifères, a été découvert par le physiologiste anglais Gaskell, dont il a reçu le nom. Sur ce faisceau a porté une partie de nos recherches.

Mlle C. Veil, en étudiant plusieurs espèces à sang froid, a trouvé que la chronaxie du faisceau auriculo-ventriculaire est à l'état normal deux ou même trois fois plus grande que celle de ventricule ou de l'oreillette; soit en moyenne 6 à 8σ chez la grenouille.

La seconde partie des recherches comprend l'étude de quelques substances chimiques.

Le curare augmente la chronaxie cardiaque comme il le fait avec le muscle squelettique et l'augmentation est d'autant plus manifeste que le tissu est plus rapide.

L'atropine augmente également toutes les chronaxies musculaires mais contrairement au curare d'autant plus que le tissu est plus lent ; ainsi il agit plus sur le ventricule que sur le gastrocémien, mais moins que sur le faisceau de Gaskell. La cocaïne augmente les deux chronaxies.

L'ésérine, qui diminue la chronaxie musculaire, diminue dans des proportions égales la chronaxie ventriculaire et celle du faisceau de Gaskell.

La comparaison des chronaxies du cœur et son état fonctionnel a montré que chaque fois qu'il se produit un trouble du rythme, une dissociation auriculo-ventriculaire, le rapport entre les chronaxies du faisceau de Gaskell et du ventricule change en même temps, soit en augmentant soit en diminuant. Le curare augmente plus fortement la chronaxie du ventricule que celle du faisceau, le rapport des deux chronaxies devient plus grand; résultat : allorhythmie. L'atropine augmente moins la chronaxie ventriculaire, que celle du faisceau de His, le rapport des chronaxies devient plus petit; résultat : allorhythmie. L'ésérine diminue également les deux chronaxies; pas de changement du rapport 1 à 3, donc pas d'allorhythmie. Enfin la cocaïne augmente les deux chronaxies mais tant que le rapport reste normal, le rythme reste normal aussi, et lorsque le rapport change pour des doses plus fortes, l'allorhythmie ou dissociation auriculo-ventriculaire apparaît.

D'où Mlle Veil conclut, que le rapport 1 : 3 est la condition du bon passage de l'excitation d'une cavité à l'autre, comme l'est l'isochronisme pour le passage de l'excitation du nerf au muscle.

Les résultats ont été confirmés pour les mammifères sur lesquels Mme Lapicque et Frédéricq ont retrouvé le même rapport entre les deux chronaxies (43).

La strophantine et la digitaline ont été étudiées à leur tour. La digitaline (12,39) augmente la chronaxie du cœur et du muscle squelettique à la façon de l'atropine, c'est-à-dire d'autant plus, que le muscle est plus lent; elle agit davantage sur le faisceau et produit par ce mécanisme des troubles du rythme (dissociation ou poulx bigéminé). La strophantine agit de la même façon (27).

H. Frédéricq a soumis à une étude systématique tous les modificateurs du rythme cardiaque (11). Parmi les accélérateurs, en dehors de la digitaline et de la cocaïne déjà étudiées, l'adrénaline et la *caféine* allongent la chronaxie, d'après lui; par contre la choline, l'acetylcholine, la bétaine, la pilocarpine (et l'ésérine déjà étudiée par C. Veil) qui ralentissent le rythme cardiaque, diminuent la chronaxie. L'excitation du vague, moyen physiologique pour ralentir le cœur, s'accompagne également d'une diminution de la chronaxie (10). Ne rentrent pas dans cette division : la quinine qui tout en allongeant la chronaxie ralentit le rythme et quelques agents physiques comme la chaleur et la pression intracardiaque (9) qui accélèrent le cœur en diminuant sa chronaxie.

Nolons que Frédéricq a expérimenté sur les grenouilles rouses et avec la seule concentration de 5 p. 1000 de caféine.

L'action de la caféine sur la chronaxie du faisceau auriculo-ventriculaire n'a pas été mesurée. Mais Pick et Ishihara ont vu une accélération des battements des cellules de Purkinje qui, au point de vue de la chronaxie font partie du faisceau de His (13). La caféine agit donc, à ce point de vue, d'une façon

B. Technique.

A) Expériences sur la chronaxie ventriculaire.

Dans nos recherches nous avons été guidés par l'hypothèse que la caféine agit sur le cœur, comme partout ailleurs sur les tissus déjà examinés, en deux phases : une première phase de diminution de chronaxie et une deuxième phase d'allongement. L'allongement de chronaxie trouvé par Frédéricq ne serait d'après cette supposition que la manifestation de la seconde phase. D'ailleurs Frédéricq lui aussi a trouvé une diminution dans une expérience sur quatre, mais il n'attribua pas d'importance à ce phénomène ; suivant notre hypothèse cette mesure est tombée dans la première phase de l'action du poison.

Dans une première série d'expériences nous avons cherché à mettre en évidence la première phase, en employant des doses faibles de poison, et en faisant des mesures plus rapprochées.

Dans une partie des expériences nous avons isolé le cœur de la grenouille et nous l'avons mis dans une petite cuvette contenant la solution physiologique suivante : NaCl 6 gr. KCl 0,2 gr. CaCl 0,2 gr. pour un litre d'eau distillée. Une plaque d'argent plongée dans la solution a servi comme anode diffuse ; un fil d'argent chloruré, en forme de crochet, piqué au voisinage de la pointe dans le cœur était la cathode. L'installation électrique était composée d'une source de 5 accumulateurs, d'un réducteur de potentiel, du chronaximètre de Lapique, d'un interrupteur de courant et d'une résistance fixe de 3.000 à 5.000 Ω montée en série avec la préparation pour diminuer les oscillations de résistance du circuit dues à l'instabilité de la résistance de la préparation. Pour éliminer l'erreur α , le cœur était soulevé par la cathode pendant les mesures, de sorte que cette dernière soit entièrement en dehors de la solution, tandis que la base du cœur restait immergée.

Dans d'autres expériences nous avons opéré sur le cœur *in situ*. Après avoir détruit le système nerveux central avec une aiguille, la grenouille a été fixée sur une plaque de liège, le ventre en haut. Nous avons coupé la peau, enlevé le plastron sternal et ouvert le péricarde. Un fil d'argent chloruré en forme de crochet, la future cathode, a été piqué dans la pointe du cœur en soulevant celui-ci un peu afin d'écarter des tissus sous-jacents. L'anode était une plaque d'argent placée soit dans la bouche soit sous le dos de l'animal. L'installation électrique était la même que dans le cas précédent.

Si le cœur est isolé ou *in situ*, la méthode est la même dans les deux cas. On cherche à produire avec un stimulus électrique une extrasystole, suivie d'une pause compensatrice. Pour cela on lance l'excitation pendant la période réceptive, c'est-à-dire au commencement de la diastole. Etant donné que le muscle cardiaque obéit, tout au moins à l'état normal, à la loi de « tout ou rien » le seuil est toujours net et facile à déterminer.

Voici quelques expériences faites pour la plupart sur des grenouilles rousses ; les résultats sont indiqués : les rhéobases en volts et les chronaxies en σ .

C) Expériences sur le ventricule

1^{re} expérience. — *Rana fusca*. — Cœur isolé dans la solution physiologique (NaCl à 7 p. 1.000 dans de l'eau de source). — Chronaxie du ventricule : 3,5 σ .

Le cœur est mis dans une solution physiologique pareille, additionnée de caféine à 0,4 p. 1.000.

10 minutes après : chronaxie du ventricule : 3,5 σ .

2^e expérience. — *Rana fusca*. — Solution de NaCl, 7 p. 1.000. Chronaxie du ventricule : 4,5-5 σ . — Solution physiologique de caféine : 0,4 p. 1.000.

	Chronaxie
2' après	4,5-5
10' —	4,5
25' —	4,5
60' —	5,5

3^e expérience. — *Rana fusca*. — Le cœur est découvert et laissé en place (bien que le cœur reste *in situ*, nous avons rangé cette expérience parmi les bains, puisque le poison agit directement, non pas en injection.

Chronaxie du ventricule : 3,5 σ .

Instillation sur le cœur d'une solution de caféine à 1 p. 1.000 (+ NaCl 8 p. 1.000). On répète cette instillation de temps en temps.

	Chronaxie
20' après	2,5 σ
40' —	2,5-3
60' —	2,8
80' —	3

4° *expérience.* — *Rana fusca.* — Température: 10° ! — Le cœur dans la solution de Ringer. — Résistance du circuit: 5.000 Ω , celle de la préparation en plus.

	Rhéobase Volts	Chronaxie σ
Chronaxie du ventricule	0,88	7
On ajoute à la solution 1 p. 1.000 de caféine.		
3 minutes après	1,20	6,5
11 —	1,04	4,5-5
18 —	1,40	5,5
40 —	0,96	6

5° *expérience.* — *Rana fusca.* — Température: 9° ! — Résistance supplémentaire: 5.000 Ω . — Solution de Ringer.

	Rhéobase Volts	Chronaxie σ
Chronaxie du ventricule	1,44	7,5
Plus tard	2,20	8
La solution est additionnée de caféine à 1 p. 1.000.		
5 minutes après	1,1	5
10 —	1,0	5,5
15 —	1,1	6,5
25 —	1,2	8

6° *expérience.* — *R. fusca.* — Température: 10° ! — Résistance supplémentaire: 5.000 Ω .

	Volts Rhéobase	σ Chronaxie
Ventricule dans la solution de Ringer	0,56	6,5
La solution est additionnée de caféine à 1 p. 1.000.		
4 minutes après	0,60	6
11 —	0,50	10
29 —	0,36	12

Dans cette expérience, le cœur a été plus sensible à la caféine; la diminution est insignifiante, et un allongement de la chronaxie très accentué, survient après.

Expériences avec le cœur in situ :

7^e expérience. — Rana fusca. — 40 grammes.

	Rhéobase Volts	Chronaxie σ
Chronaxie ventriculaire	3,5	5
Injection de caféine: 15 mgr. (0,4 mgr. par gr. de l'animal).		
5 minutes après		5
15 —		5
35 —		5

Cette dose est trop faible pour le cœur.

8^e expérience. — Rana fusca. — 30 gr. — Centres détruits.

	Rhéobase Volts	Chronaxie σ
Excitation du ventricule	4,5	2,5
Injection de caféine: 15 mgr.		
10 minutes après	2,5	1,75
20 —	3	2,50

9^e expérience. — Rana fusca, 30 gr., centres détruits.

	Chronaxie τ
Chronaxie du ventricule:	46
Injection de caféine: 12,5 mgr.	
8 minutes après	3
20 —	3
38 —	1,75
50 —	3

10^e expérience. — Rana fusca, 35-40 gr.

	Rhéobase Volts	Chronaxie σ
Excitation ventriculaire :	4,0	3,5
Injection de caféine: 25 mgr.		
5 minutes après	4,0	3,5
17 —	3,0	2,25
30 —	2,75	2,0
15 —	3,0	2,0

11° *expérience*. — *Rana fusca*, 40 gr.

	Chronaxie
	σ
Chronaxie ventriculaire :.....	5
Injection de caféine: 20 mgr.	
7 minutes après	4
15 —	4,5
30 —	5
45 —	4,5

12° *expérience*. — *Rana fusca*, 30 gr.

	Rhéobase	Chronaxie
	Volts	σ
Excitation ventriculaire :	5	2,25
Injection de caféine : 30 mgr.		
13 minutes après	3,25	2,25
23 —	3,25	1,75

13° *expérience*. — *Rana fusca*, 36 gr.

	Chronaxie
	σ
Chronaxie ventriculaire :.....	4,5
Injection de caféine : 20 mgr.	
10 minutes après	3
55 —	7

14° *expérience*. — *Rana fusca*, 35 gr.

Excitation ventriculaire :	Ch. 4,25	Chr. 2,8-3
Injection de caféine: 25 mgr.		

35 minutes après : le seuil est très élevé, la chronaxie est impossible à mesurer. — Cette dose a été trop forte pour cette grenouille, et 35 minutes après l'injection, la phase de diminution a été déjà longtemps dépassée.

(Pour la chronaxie ventriculaire, voir aussi les expériences faites, parallèlement sur le ventricule et le faisceau de Gaskell, (p. 45.)

La concentration de caféine a été, dans ces expériences, plus petite que dans celles de Frédéricq, pour déceler la phase de diminution. Notre supposition a été pleinement confirmée. Il y a en effet une première phase de diminution de la chronaxie et cette diminution est même l'effet unique obtenu avec les petites doses.

D'abord nous avons essayé les doses pour lesquelles l'action sur le gastrocnémien est très accentuée. La concentration de 0,4 p. 1000 en bain, (exp. 1-2) ainsi que la dose de 0,4 mgr. p. gr.

de l'animal (exp. 7) en injection, qui produisent dans les deux conditions une diminution suivie d'une augmentation (voir exp. 9, page 18, et exp. 13, page 19, chap. I) n'ont aucune action sur le cœur. Il faut arriver à la concentration de 1 p. 1000 pour obtenir une diminution de chronaxie, suivie presque toujours d'une réaugmentation. Les variations sont aussi très rapides sur le cœur ; c'est pourquoi l'auteur cité n'a pas pu trouver ce phénomène puisqu'il s'est servi de la seule concentration de 5 p. 1.000, concentration avec laquelle il fallait faire des mesures très rapprochées, tandis qu'il a fait une seule mesure dans un stade avancé de l'intoxication.

Quelques expériences (exp. 18, plus loin) faites sur les grenouilles vertes ont montré que les doses qui agissent fortement sur le cœur de *rana fusca* et celles qui agissent sur le gastrocnémien de *rana esculenta* sont inactives sur le cœur de cette dernière espèce. Nous n'avons pas essayé de doses plus fortes, mais, par analogie avec les muscles, (et comme nous verrons, avec la moëlle), nous pouvons supposer qu'on pourrait reproduire les mêmes phénomènes avec des doses 5 à 10 fois plus fortes soit environ 0,5 à 5 pour cent.

D) *Expérience sur le faisceau auriculo-ventriculaire.*

Une deuxième série d'expériences a été faite dans les mêmes conditions, pour étudier le faisceau de Gaskell, ou plus exactement, le rapport entre la chronaxie du ventricule et du faisceau. Tant que ce rapport reste normal il ne doit pas y avoir de dissociation auriculo-ventriculaire, mais celle-ci doit se produire quand les chronaxies s'approchent ou s'écartent au delà d'une certaine limite, si l'hypothèse de Mlle Veil citée ci-dessus est exacte.

Nous avons opéré soit sur le cœur isolé, soit sur le cœur en place, dans les mêmes conditions que pour les expériences qui viennent d'être décrites.

Il fallait mesurer les deux chronaxies en même temps et dans les mêmes conditions. Pour cela nous avons employé à la fois deux électrodes excitantes, deux fils d'argent identiques qui étaient alternativement reliés au pôle négatif dans l'installation électrique, la première étant destinée au ventricule, la deuxième au faisceau auriculo-ventriculaire*).

Celui-ci est constitué par une bande musculaire, qui traverse le sillon auriculo-ventriculaire perpendiculairement à sa direction,

*) Récemment, C. Veil et Van Bogaert ont publié une nouvelle méthode pour déterminer les deux chronaxies du cœur; elle consiste à piquer deux électrodes soit aux extrémités du diamètre longitudinal, soit aux extrémités du diamètre transversal. On trouve ainsi deux chronaxies différentes, dont la première, « chronaxie longitudinale », correspond au ventricule, la deuxième, « chronaxie transversale », au faisceau de His (ou de Gaskell) (66). Nous nous sommes servis de l'ancienne méthode.

au milieu de la face postérieure du cœur. Il se détache un peu de l'entourage, dont il se distingue légèrement par sa couleur. Il suffit de piquer à ce niveau dans le tissu du cœur le crochet formé par l'électrode. L'autre électrode est piqué comme auparavant dans la pointe. Les électrodes gardent leur place pendant l'expérience. Si le cœur restait *in situ* il devait être renversé la pointe dirigée vers le haut, et rester comme cela pendant toute la durée de l'expérience. Avec le cœur isolé nous avons gardé la méthode de l'immersion incomplète et le cœur a été toujours soulevé par l'électrode excitante.

L'excitation du faisceau de Gaskell se manifeste par une contraction des deux cavités cardiaques, l'excitation s'étant propagée à la fois dans les deux directions sur l'oreillette et le ventricule.

Souvent nous avons remarqué qu'un stimulus plus faible que celui qui produisait l'extrasystole, a produit un arrêt momentané du cœur par inhibition ; dans ces cas nous avons continué à augmenter le stimulus jusqu'à obtenir une systole qui seule a été prise comme seuil.

15^e expérience. — *Rana fusca*. — Le cœur est placé dans la solution de Ringer. — Résistance supplémentaire: 5.000 Ω .

	Ventricule		Faisceau de Gaskell	
	Rhéob.	Chron.	Rhéob.	Chron.
	volt	σ	volt	σ
	2,0	3,5	0,85	6
La solution est additionnée de Caféine à 1 p. 1.000.				
5 minutes après ..	0,6	2,75		
8 — ..			0,80	4,5
14 — ..	0,74	3,0		
17 — ..			0,64	6
1 heure après	1,0	3,0	2,0	5

16^e expérience. — *Rana fusca*; 30 gr., cœur *in situ*.

	Ventricule		Faisceau de Gaskell	
	Rhéob.	Chron.	Rhéob.	Chron.
	volt	σ	volt	σ
	2,25	1,75	3,75	4,5
			4,50	3,5
Inj. de Caféine: 15 mgr.				
10 minutes après ..	2,5	1,5		
15 — ..			4,5	3,0
20 — ..	3,0	2,0		
28 — ..	3,75	2,5		
32 — ..			3,25	4,5
36 — ..	4,75	3,0		
42 — ..			4,0	5,0

Diminution de la chronaxie, suivie d'une légère augmentation des deux côtés.

17° expérience. — *Rana fusca*, 30 gr. — Cœur *in situ*.

		Ventricule		Faisceau de Gaskell	
		Rhéob.	Chron.	Rhéob.	Chron.
		volt	σ	volt	σ
		3,0	2,0	4,5	4,5
Inj. de Caféine: 15 mgr.					
7 minutes après ..				5,0	4,0
11	— ..	2,25	1,25		
17	— ..			4,5	4,0
21	— ..	2,25	1,25		
24	— ..			4,5	3,75
29	— ..	2,25	1,25		
34	— ..			4,5	3,75
39	— ..	2,25	1,25		
64	— ..			3,5	4,25
74	— ..	2,50	2,0		
89	— ..			5,0	4,5
1 h. 44 m. après ..		2,75	2,0		

18° expérience. — *Rana esculenta*. — Cœur dans la solution de

Ringer. — Résistance supplémentaire: 5.000 Ω .

		Ventricule		Faisceau de Gaskell	
		Rhéob.	Chron.	Rhéob.	Chron.
		volt	σ	volt	σ
		0,32	2,5	0,56	8
La solution est additionnée de Caféine à 1 p. 1.000.					
10 minutes après ..		0,18	2,5		
15	— ..			0,26	7
30	— ..	0,11	2,5		
40	— ..			0,8	7-8

Le résultat est net : le faisceau de Gaskell présente les mêmes variations que le ventricule. Les changements se font parallèlement et le rapport de la chronaxie du ventricule, à la chronaxie du faisceau, reste normal. D'autre part nous n'avons pas remarqué de dissociation auriculo-ventriculaire. Nos recherches confirment donc l'hypothèse de Mlle Veil.

V. Action sur le nerf

Après avoir constaté que la caféine exerce une action très marquée sur l'excitabilité musculaire, nous avons cherché s'il se produit une action semblable sur le nerf. Nous avons étudié l'action de la caféine sur le nerf dans deux conditions différentes : sur le nerf séparé de ses centres et sur le nerf relié à eux.

A. Le nerf séparé des centres.

Les expériences ont été faites avec des techniques semblables à celles des expériences faites sur le muscle.

Les chronaxies ont été déterminées avec des décharges de condensateurs. Le montage était celui précédemment indiqué avec cette différence que l'électrode était un excitateur à couvercle de Lopicque, et que la préparation avait été shuntée avec la résistance de 3000 Ω , celle de 7000 Ω étant montée en série avec la préparation et le shunt, de sorte que la résistance totale du circuit de charge était 10.000 Ω (boîte à shunt de Lopicque, v. 19).

Les résultats ne montrent aucune variation de chronaxie avec des concentrations allant jusqu'à 5 p. 1000.

Expériences.

1. *Expérience.* — *Rana fusca*, préparation neuromusculaire isolée.

chronaxie nerveuse 65 (mF/1000)

On laisse tomber sur le nerf, laissé dans l'excitateur, goutte à goutte, une solution de caféine à 2 p. 1000 dans une solution physiologique.

5' après chronaxie nerveuse	75
15' — — — — —	70-75

2. *Expérience.* — *Rana esculenta* : les deux muscles gastrocnémiens et les nerfs correspondant sont isolés. Toute la préparation du côté droit est immergée dans la solution de Ringer sans glucose (v. p. 11) contenant 1 p. 1.000 de caféine. La préparation gauche sert comme témoin dans la même solution physiologique pure. Excitation nerveuse.

Temps écoulé depuis le début du bain	Côté caféiné Rhéobase Volts	Chronaxie Millièmes de microfarade	Témoin Rhéobase Volts	Chronaxie Millièmes de microfarade
début	0,66	52	0,56	48
10 min.	0,56	47	0,56	52
20 min.	0,86	52-55	0,60	52

La préparation droite est placée dans une solution physiologique contenant 5 p. 1000 de caféine. C'est une dose qui rend le

muscle rapidement inexcitable, il fallait donc le mettre à l'abri de la solution. Nous avons procédé de la façon suivante : le muscle a été accolé par adhésion à la paroi du verre à pied contenant la solution, de sorte que le nerf s'immergeait dans la solution, tandis que le muscle restait entièrement en dehors.

côté caféiné

10 min. après 1,0 50

La chronaxie nerveuse est invariable. Pour contrôler l'action de la caféine sur le muscle nous avons alors immergé toute la préparation, muscle compris, dans la solution à 5 p. 1.000; 8 min. après le muscle est rendu inexcitable.

Cette expérience démontre que la caféine n'a aucune action sur le nerf avec des doses qui rendent le muscle inexcitable en quelques minutes.

B. *Le nerf relié au centre.*

Dans une autre série d'expériences la chronaxie motrice du nerf sciatique a été étudiée sur l'animal spinal, le nerf étant en connexion avec les centres médullaires, à l'exclusion de l'encéphale.

Pour séparer la moëlle des centres supérieurs nous nous sommes servis de la méthode de Baglioni, employée couramment au Laboratoire de physiologie de la Sorbonne, qui consiste à écraser la région bulbaire au niveau du trou occipital par une pince employée en chirurgie sous le nom de pince d'Ombredanne (2). Cette méthode évite les hémorragies tout en produisant une séparation aussi complète que possible de la moëlle. Le choc produit par le traumatisme disparaît en quelques minutes, pendant qu'on achève la préparation. Le nerf sciatique est isolé au niveau de la cuisse et chargé sur l'électrode (excitateur en ébonite de Lapique).

La caféine a été injectée dans le sac lymphatique dorsal en solution à 1 p. 100 dans eau distillée. L'appareillage a été le même que dans les cas précédents.

Nous trouvons ainsi avec des doses produisant une hyperexcitabilité, une diminution de chronaxie allant jusqu'à la moitié de la valeur normale. Lorsque la période d'hyperexcitabilité était passée, la chronaxie réaugmentait jusqu'à sa valeur normale (48).

3^e expérience. — *Rana fusca*. — Bulbe écrasé. — Chronaxie nerveuse 40. Injection de 10 mgr. de caféine dans le sac lymphatique dorsal.

15 minutes après chronaxie nerveuse	40
30	35
35	25
40	25
50	25
65	40

4^e expérience. — *Rana fusca*. — Bulbe écrasé. Chronaxie nerveuse, 70. Injection de 10 mgr. de caféine dans le sac lymphatique.

15 minutes après chronaxie nerveuse	75
25 — — — — —	60
30 — — — — —	50
40 — — — — —	42
60 — — — — —	40
80 — — — — —	40

Si on n'attend pas la réaugmentation, et qu'on sectionne le nerf entre l'électrode et la moëlle, alors que sa chronaxie est la plus basse, la chronaxie remonte aussitôt après la section à sa valeur normale.

3^e expérience. — *Rana esculenta*. — Bulbe écrasé. — Excitation nerveuse.

Rhéobase	Chronaxie
22	55

Injection de 10 mgr. de caféine.

40 minutes après	20	43
------------------------	----	----

Section du sciatique.

15 minutes après	7	57
------------------------	---	----

4^e expérience. — *Rana fusca*. — Chronaxie sc. droit.. 35

Injection de 7 mgr. de caféine.

10 minutes après	29
------------------------	----

20 —	21
------------	----

50 —	19
------------	----

70 —	15
------------	----

90 —	15
------------	----

Nerf sciatique de l'autre côté.....	16
-------------------------------------	----

Section des deux sciatiques.

30 minutes après sciatique droit..	40-50
------------------------------------	-------

— sciatique gauche	55
--------------------	----

Dans les expériences suivantes nous avons injecté la caféine avant de mesurer la chronaxie. L'hyperexcitabilité étant apparue nous avons déterminé la chronaxie nerveuse ; ensuite nous avons coupé le nerf et mesuré de nouveau la chronaxie.

5^e expérience. — *Rana esculenta*. — Bulbe écrasé.

Injection de 10 mgr. de caféine.

15 min. après hyperexcitabilité

	Chronaxie
sciatique gauche	35

Section du sciatique gauche

15 minutes après	50
------------------------	----

Sciatique droit en même temps...	35
----------------------------------	----

Section du sciatique droit 15 m.

après	45-50
-------------	-------

6^e expérience. — *Rana esculenta*, 40 gr. — Bulbe écrasé.

Injection de 15 mgr. de caféine.	
20 min. après hyperexcitabilité	
	Chronaxie
Chronaxie du sciatique gauche. . . .	37
30 minutes après section.	
20 minutes après	60
Sciatique droite en même temps . .	45

7^e expérience. — *Rana fusca*, 45 gr. — Bulbe écrasé.

Injection de 10 mgr. de caféine.		
Une heure après hyperexcitabilité.		
	Rhéobase	Chronaxie
	0,60	45
Section du sciatique, 10 min. après	0,10	80
Dans l'expérience suivante nous avons écrasé le bulbe juste avant détermination de la chronaxie.		

8^e expérience. — *Rana esculenta*. — Système nerveux intact.

Injection de 10 mgr. de caféine.	
15 min. après hyperexcitabilité	
Ecrasement du bulbe. Chronaxie	
nerveuse	30
Section du sciatique; chronaxie . .	70

Tous ces caractères : — la diminution de chronaxie étant conditionnée par la présence des centres, — permettent de penser à la chronaxie de subordination, dont il y a lieu de dire quelques mots avant de continuer.

Ce furent M. et Mme Lapicque, qui en étudiant la chronaxie nerveuse motrice ont remarqué qu'un nerf de grenouille à centres nerveux intacts présente une chronaxie plus petite que celle du même nerf à l'état isolé (38,28). D'où la distinction d'une *chronaxie de constitution* — qui est une propriété locale du protoplasma duquel elle seule est caractéristique —, et d'une *chronaxie de subordination* qui est imposée aux tissus par les centres supérieurs (29).

Le nerf moteur n'est pas seul à présenter ce phénomène. On peut également parler de chronaxie de subordination, lorsque la chronaxie de n'importe quel neurone est changée sous l'influence d'un centre quelconque occupant de ce fait même une position plus élevée dans la hiérarchie des centres. Nous verrons par exemple dans les chapitres suivants que la chronaxie médullaire (probablement la chronaxie du neurone intercalaire) diminue sous l'influence des centres encéphaliques.

La chronaxie de subordination du nerf moteur ne disparaît pas seulement si l'on détruit les centres ou si l'on sectionne le nerf; il suffit de couper les racines postérieures pour faire apparaître la chronaxie de constitution. Il s'agit donc d'un réflexe, dont le départ est probablement dans les corpuscules sensitifs du muscle (fuseaux de Kühne). Un autre caractère de la chronaxie de subordination est sa variabilité: Elle dépend de la position du membre; un muscle tendu dans une position, présente une chronaxie nerveuse plus petite que son antagoniste relativement relâché; en passant de l'extension à la flexion ou de flexion à l'extension il y a renversement des chronaxies nerveuses correspondant aux muscles intéressés dans l'articulation. Le mécanisme des variations est toujours un réflexe à point de départ musculaire. En effet, il suffit de soumettre le muscle, dont le tendon a été occupé, à des tensions variables, pour voir la chronaxie nerveuse varier (29). Il y a donc au cours d'un mouvement des changements réflexes continuels de la chronaxie dans tous les nerfs moteurs. Or, le chemin de l'influx nerveux est déterminé par des rapports chronologiques. Ainsi la chronaxie de subordination devient un agent de « l'aiguillage ». Chaque chronaxie de subordination représente, d'après la comparaison de M. Lapicque, une porte qui s'ouvre et se ferme alternativement. La condition de l'aiguillage est la variabilité de la chronaxie de subordination: « une porte qui est toujours ouverte, ou qui est toujours fermée n'est pas une porte. »

On a cherché depuis longtemps le centre réflexe de la chronaxie de subordination. Il est au-dessous des hémisphères, puisque la section des pédoncules ne la fait pas disparaître. L. et M. Lapicque l'ont placé dans le thalamus qui a une action certaine. Récemment Rudeanu vient de démontrer le rôle du cervelet (59). Il paraît que ces deux centres peuvent produire la chronaxie de subordination dans certaines conditions. Quoi qu'il en soit un de ces centres au moins est nécessaire. La moëlle est incapable de produire une chronaxie de subordination, tout au moins à l'état normal.

Mais sur la grenouille spinale caféinée nous venons de trouver que la chronaxie motrice est plus petite si les centres médullaires sont intacts que si le nerf est isolé. Ce n'est pas autre chose, par définition, qu'une chronaxie de subordination.

Pour expliquer ce phénomène on peut admettre plusieurs hypothèses:

1° Il est possible que le réflexe passe à l'état normal par les centres encéphaliques, mais qu'il y ait des centres supplémentaires dans la moëlle qui ne sont capables de fonctionner que dans des conditions extraordinaires, comme par exemple en présence de caféine.

2° Il est possible que le centre reflexe de la chronaxie de subordination soit normalement dans la moëlle et que le reflexe ne passe pas par les centres encéphaliques, mais que ces centres exercent une action « dynamogénique » sur les centres médullaires. Il semble que la caféine exerce sur la moëlle une influence semblable, et en agissant seule sur la moëlle puisse révéler la chronaxie de subordination.

Pour que cette deuxième hypothèse puisse être admise il fallait démontrer que la chronaxie de subordination caféinique présente tous les caractères de la chronaxie de subordination. Il fallait démontrer surtout son caractère postural ; qu'elle obéit à la « loi de Bourguignon », c'est-à-dire que les chronaxies des antagonistes présentent le rapport $1/2$ (4) et qu'il y a inversion de ce rapport avec la posture. Ceci doit être recherché d'autant plus que dans une certaine phase de l'intoxication caféinique les convulsions sont très semblables aux convulsions strychniques, c'est-à-dire que les antagonistes se contractent simultanément ; or, dans les convulsions strychniques, il y a égalisation des chronaxies (5) ; il est possible que dans les convulsions caféiniques il se passe quelque chose de semblable.

A d'autres points de vue la chronaxie de subordination caféinique ressemble à la normale. Une première ressemblance est qu'elle s'accompagne comme l'autre d'une augmentation de la rhéobase, qui diminue lorsque la chronaxie de constitution réapparaît après section du nerf ; par exemple : 5. expérience : chronaxie de sub. 43, rhéobase correspondante : 20 (divisions du réducteur de potentiel) ; après section du nerf : chronaxie de constitution : 57, rhéobase : 7. — 9. expérience : chronaxie de subordination 45, rhéobase 0,60 ; (volts) après section : chronaxie de constitution : 80, rhéobase : 0,10.

Autre analogie avec la chronaxie de subordination normale : cette chronaxie de subordination caféinique ne s'accompagne pas d'une diminution de la chronaxie sensitive.

Voici une expérience dans laquelle nous avons suivi la chronaxie des fibres sensibles du sciatique. Ceci a été fait avec une méthode que nous décrirons en détail dans le chapitre suivant (page 59). Il s'agit d'un appareillage qui permet d'appliquer avec un rythme assez rapide une série de décharges de condensateurs sur le nerf, afin de produire un réflexe dans la patte contre-latérale. On fixe le rythme par exemple à 18 et on varie la capacité de chaque stimulus en cherchant pour chaque capacité le voltage nécessaire pour produire toujours le même réflexe. La loi d'excitation qui en résulte caractérise l'excitabilité du nerf sensitif.

Expérience 11°. *Rana esculenta* 30 gr. Nous avons injecté à la grenouille intacte 5 mgr. de caféine.

40 min. après chronaxie motrice 22

chronaxie sensitive 65

écrasement du bulbe

15 min. après chronaxie motrice 40

chronaxie sensitive 65

section du nerf

30 min. après chronaxie motrice 65

chronaxie sensitive 65

La chronaxie sensitive a été la même pendant toute l'expérience. Pendant l'intoxication, alors que la chronaxie motrice est fortement diminuée, elle garde une valeur normale de 65 qui ne varie pas non plus après section du nerf. Cette expérience est encore d'un autre point de vue intéressante. Nous voyons au cours de la même expérience successivement la chronaxie de subordination « thalamique » et caféinique. Après section du bulbe la chronaxie motrice a augmenté un peu, mais sans atteindre la valeur normale ; la caféine à elle seule suffit pour maintenir la chronaxie de subordination bien qu'à un niveau un peu supérieur. Après section du nerf, la chronaxie motrice réaugmente à sa valeur normale qui est celle de la chronaxie sensitive.

En résumé l'intoxication caféinique reproduit sur la grenouille spinale une chronaxie motrice qui rappelle par beaucoup de ses caractères la chronaxie de subordination connue sur l'animal à centres encéphaliques intacts.

NOTE. — Mme Lapique vient de publier des résultats semblables qu'elle a obtenus avec un autre poison convulsivant : la strychnine. Contrairement à la caféine, ce poison a une action locale très marquée sur le nerf, dont il diminue la chronaxie. Mais Mme Lapique a réussi à obtenir une diminution de chronaxie chez la grenouille spinale avec une dose qui n'agit pas encore directement sur le nerf. La section du nerf entre l'électrode et la moelle a été suivie d'une augmentation de la chronaxie. La diminution a été due à l'action des centres intoxiqués (11).

VI. Action sur le réflexe spinal

A) Historique et théorie

Nous venons de décrire un phénomène qui, pour se produire, a besoin des centres nerveux. Nous avons déjà parlé de quelques autres phénomènes de l'intoxication caféinique qui ne se produisent que sur les grenouilles à moëlle dorsale intacte ; tels l'hyperexcitabilité, les convulsions, les modifications de la secousse musculaire. Par contre la rigidité cadavérique est un phénomène périphérique, local. Le caractère reflexe des convulsions et des modifications de la secousse musculaire a été démontré depuis longtemps; Mme Lapique a fait réapparaître la forme normale de la secousse musculaire par une simple section des racines postérieures (35).

La caféine produit toutes ces modifications en agissant directement sur les centres. Ceci a été démontré d'une part par Mme Lapique qui a injecté le poison en liant l'artère de la patte examinée ; d'autre part par Jacobj et Golowinsky qui ont fait agir la caféine directement sur la moëlle mise à nu, en déposant sur sa surface un morceau de coton imbibé du poison (14). Dans les deux cas les phénomènes d'origine périphérique, comme la rigidité, manquent. Mais les phénomènes dont nous parlions apparaissent avec une grande netteté. Ils sont donc dus à un changement qui se produit dans la moëlle épinière.

Il s'agit de reflexes anormaux. Nous verrons que ce sont les reflexes spinaux normaux qui sont modifiés du point de vue quantitatif. Dans le langage courant, on dit que les reflexes sont « exagérés », bien que ce soit un terme imprécis, qui permet d'exprimer en un mot les modifications les plus apparentes, comme l'augmentation de la rapidité et de l'amplitude, mais qui ne tient pas compte des caractères essentiels du reflexe.

Les convulsions s'expliquent, comme les convulsions tétaniques et strychniques, par le fait, que les moindres excitations produisent des réponses, qui, en confluant, donnent la crampe généralisée.

Les modifications expliqueront également, comment une excitation, normalement inefficace, peut, sous l'action de la caféine, produire un reflexe homolatéral qui, avec la secousse primitive, donne une secousse dédoublée et prolongée.

On possède actuellement des méthodes très précises pour l'étude du reflexe : à l'aide de ces méthodes on peut facilement connaître ce qui se passe derrière le phénomène visible. Cette analyse constituera la matière du présent chapitre.

Avant d'aborder l'étude du reflexe anormal voyons ce qui se passe dans un reflexe normal*).

On parle d'un reflexe lorsque le stimulus provoque une réaction de telle sorte que l'influx passe par les centres nerveux. En cas de reflexe spinal l'influx naît à la périphérie (à la terminaison ou sur le trajet d'un neurone sensitif). Il entre par les racines postérieures dans la moëlle où il suit les voies, qui lui sont anatomiquement et physiologiquement ouvertes. Il arrive finalement déformé aux neurones moteurs, et quitte avec eux la moëlle au niveau des racines antérieures, pour atteindre à la périphérie un ou plusieurs muscles.

Au cours de son cheminement l'influx doit plusieurs fois passer d'un neurone à l'autre, il doit franchir successivement plusieurs « synapses » (suivant le mot créé par Sherrington), comparables aux synapses neuro-musculaires. Parmi ces synapses, il peut se faire que les deux neurones contigus ont la même chronaxie, chez d'autres il y a hétérochronisme. Dans le premier cas le passage de l'influx se fait facilement, comme du nerf au muscle. Dans le second le passage peut encore s'accomplir de la même façon, si l'hétérochronisme est léger : s'il y a un hétérochronisme important, un influx unique sera arrêté au niveau du synapse, et il faut une stimulation répétée pour que les influx puissent passer.

Sur cette donnée est basée la division empirique des reflexes par Lapicque en :

1° *reflexes non itératifs*, où un stimulus suffit pour déclencher le reflexe, à condition que le stimulus soit assez fort, et en

2° *reflexes itératifs* qui pour se produire nécessitent une stimulation répétée, tout stimulus isolé, même le plus fort, étant inactif.

Cette manière de voir fut encore étendue. Il y a en dehors des reflexes des nerfs qui, comme dans le cas des reflexes itératifs, nécessitent une stimulation répétée pour mettre en jeu l'organe de terminaison ; tels sont les filets cardio-modérateurs du vague, les nerfs vaso-moteurs, les nerfs sécrétoires, etc., que l'on peut rapprocher des nerfs fonctionnant dans les reflexes itératifs sous le nom global de *nerfs itératifs* ou *systèmes itératifs*. L'étude quantitative de tous les systèmes itératifs se fait avec les mêmes méthodes et donne des résultats analogues.

L'étude des systèmes itératifs comporte la détermination des

*) Pour la littérature des pages suivantes, voir la thèse de Mme Mazoué et les Cours de physiologie générale de la Sorbonne.

lois qui relient les variables entrant en jeu. Celles-ci sont au nombre de quatre : Ce sont d'abord les deux caractéristiques de chaque stimulus (les stimuli d'une excitation étant égaux entre eux) : l'intensité et la durée du stimulus ou, puisqu'il s'agit de la méthode des condensateurs, le voltage de charge et la capacité, auxquels s'ajoutent les caractéristiques de l'itération à savoir le nombre des stimuli et l'intervalle qui sépare deux stimuli voisins.

On aura donc quatre variables :

- 1° le voltage V
- 2° la capacité C
- 3° le nombre n
- 4° l'intervalle ε

On peut en fixer deux, pour déterminer la loi qui relie les deux autres. D'habitude on détermine le voltage liminaire successivement en fonction d'une des trois autres variables en fixant chaque fois le troisième et le quatrième (16, 24).

1° en fixant le nombre n et l'intervalle ε , on peut déterminer le voltage liminaire en fonction de la capacité. Ceci donne une loi d'excitation tout à fait comparable à celle donnée par exemple par l'excitation musculaire directe ou indirecte, avec les deux paramètres rhéobase et chronaxie. Cette chronaxie est sujette aux variations physiques et chimiques de l'endroit même où a été portée l'excitation. Elle caractérise donc l'excitabilité du nerf au même endroit indépendamment de l'organe de terminaison, comme l'excitation musculaire indirecte donne la chronaxie du nerf moteur et non pas celle du muscle.

2° En fixant la capacité arbitrairement et le nombre à l'infini, on peut déterminer comment varie le voltage liminaire en fonction de l'intervalle. Cette fonction donne une courbe compliquée, la « loi de l'intervalle ».

3° en fixant C et ε , on détermine V en faisant varier n . Il en résulte la « loi du nombre ».

Ces deux dernières fonctions ne sont pas modifiées par les agents qui agissent sur le nerf, mais ils sont modifiés par des agents physiques ou chimiques agissant sur l'organe terminal du nerf où se fait la sommation, sur la moelle dans le cas du réflexe. Si par exemple on refroidit ou on réchauffe la moelle, les lois du nombre et de l'intervalle sont modifiées, mais la chronaxie reste la même. Par contre le refroidissement du nerf change la chronaxie sans influencer les lois de sommation. Ceci démontre que les dernières sont caractéristiques de la moelle, tandis que la chronaxie caractérise le nerf (16).

Voici comment les lois de sommation se présentent.

La loi du nombre : si on fixe C et si on augmente le nombre des stimulus, le voltage liminaire décroît jusqu'à une limite inférieure au-dessous de laquelle il ne baisse plus, bien qu'on continue à augmenter le nombre: cette région, dans laquelle le voltage ne

dépend pas du nombre, s'appelle « zone des nombres indifférents ».

Pour la loi des intervalles on fixe outre la capacité, le nombre des stimulus à l'infini ; pratiquement il suffit de se placer dans la zone des nombres indifférents qui est atteinte si on répète la stimulation pendant quelques secondes. On varie l'intervalle. D'abord, pour les intervalles petits, le voltage ne varie pas ; ensuite il augmente jusqu'à un intervalle, où il monte brusquement à l'infini, qui signifie que l'efficacité cesse. (V. fig. 2, II.) Dans de pareils cas, le stimulus isolé est à fortiori inefficace. C'est le cas par exemple dans le reflexe spinal normal, et, en général, dans tous les systèmes itératifs. Par contre, dans les systèmes non

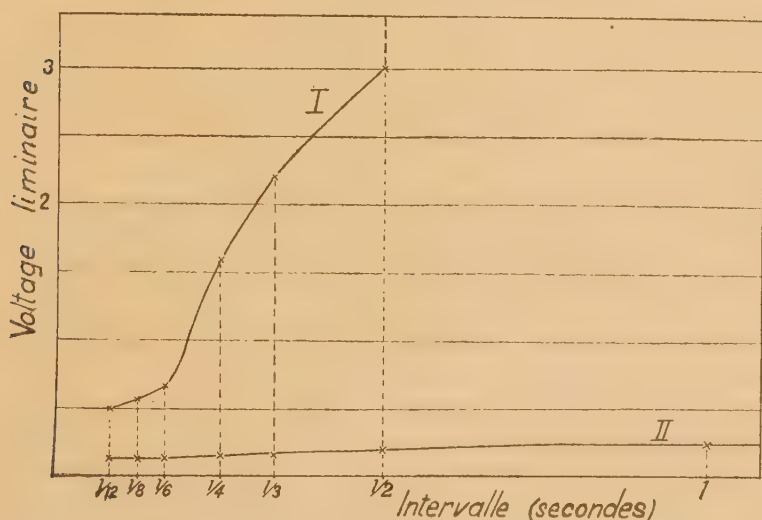


FIG. 2. — Loi des intervalles du réflexe spinal ; I : à l'état normal, II : 15 minutes après une injection de 3 mgr de caféine. (Grenouille verte de 25 gr.)

itératifs, tels que certains reflexes, le stimulus seul est efficace ; dans ce cas, le voltage ne monte pas à l'infini, mais tend asymptotiquement vers une valeur finie, qui n'est autre que le voltage liminaire pour une excitation unique.

Comme on a déduit la chronaxie de la loi d'excitation, on peut déduire de ces deux lois une autre valeur analogue à la chronaxie, qui caractérise la sommation, comme la chronaxie caractérise l'excitabilité. La chronaxie, elle, est un temps. Dans les systèmes itératifs, il y a une autre valeur à considérer : c'est le temps, pendant lequel plusieurs excitations peuvent s'additionner efficacement pour diminuer le seuil ; on appelle ce temps « temps de sommation ».

Il se détermine facilement en partant de la loi du nombre. En

augmentant le nombre des stimuli on arrive à la limite inférieure de voltage, où la zone des nombres indifférents commence. On note le nombre, pour lequel cette limite est juste atteinte, et on détermine le temps qui sépare, pour ce nombre, le premier et le dernier stimulus selon la formule suivante :

$$T = (n-1) \varepsilon,$$

T étant le temps de sommation.

Ce qui lui donne de la valeur, c'est qu'il est constant pour les mêmes conditions physiologiques et ne dépend pas des conditions expérimentales, notamment du rythme avec lequel il a été déterminé. Nous parlerons plus loin de son interprétation.

Pour interpréter les lois de sommation M. Lapicque les a rapproché d'un autre phénomène.

Déjà Ch. Richet avait remarqué en 1877, en expérimentant sur le M. adducteur de la pince de l'écrevisse, qu'un stimulus, inefficace à lui seul, peut devenir efficace si on l'applique plusieurs fois. Il appela ce phénomène *addition latente*. Plus tard, Lapicque a démontré que la condition essentielle de l'addition latente est la brièveté du stimulus par rapport à la chronaxie du muscle.

Comme il s'agit, dans ce cas aussi, de plusieurs stimulus répétés à un certain intervalle, on peut poser les mêmes problèmes que nous avons posé ci-devant à l'occasion des systèmes itératifs, et on peut les étudier avec la même méthode, avec le même appareillage que ceux-là. Cette étude, elle aussi, a donné une loi des nombres et une loi des intervalles pour chaque cas, ainsi qu'un temps de sommation qui dépend à la fois de la chronaxie du muscle et de la durée de chaque stimulus.

Suivant la théorie de Lapicque tout stimulus même inefficace, produit une certaine quantité d'excitation qui ne disparaît que progressivement et peut s'additionner dans la cellule aux excitations ultérieures. En supposant que l'excitation disparaît suivant une fonction exponentielle, il a établi pour la loi des intervalles une formule également exponentielle, plus compliquée, qui s'accorde très bien avec les résultats expérimentaux trouvés par lui et par A. et B. Chauchard (18).

Vu l'analogie entre les phénomènes de l'addition latente et de la sommation, M. Lapicque pense qu'il s'agit dans ce dernier cas aussi d'une addition latente qui se fait au niveau de la jonction du nerf avec l'organe terminal, le nerf y remplissant le rôle d'électrode, chaque influx nerveux étant équivalent à un stimulus. La loi des intervalles de l'addition latente correspond ici à la courbe de l'intensité de l'influx en fonction de l'intervalle. Cette courbe, théoriquement, doit être une courbe exponentielle analogue à la première; mais l'influx nerveux lui-même est fonction du stimulus (il s'agit vraisemblablement encore d'une exponentielle). La résultante des deux fonctions est une courbe qui, en effet,

ressemble à celle qu'on a trouvé pour les variations du stimulus en fonction de l'intervalle, c'est-à-dire la courbe représentant la loi des intervalles du système itératif.

L'étude du temps de sommation dans les deux cas a permis de tirer des conclusions très importantes. Comme nous l'avons dit, dans le cas de l'addition latente il dépend à la fois de la chronaxie du muscle et de la durée du stimulus. Lorsqu'il s'agit de sommation, la durée du stimulus est remplacée par celle de l'influx, ou par la chronaxie du nerf qui lui est proportionnelle. On peut donc dire que le temps de sommation d'un système itératif est fonction de la chronaxie du nerf et de celle de l'organe terminal, mais ne dépend pas de la durée du stimulus qui n'a aucune influence sur la durée de l'influx qu'il déclanche.

L'analogie entre les deux phénomènes a permis de prévoir encore un caractère des systèmes itératifs. L'addition latente ne réussit qu'avec des stimuli brefs par rapport à la chronaxie de l'organe excité. De même, pour que la sommation puisse avoir lieu, il faut que la chronaxie du nerf soit brève par rapport à celle de l'organe terminal. L'hétérochronisme, comme caractère fondamental des systèmes itératifs, a été postulé par M. Lapicque ; la preuve en a été donnée expérimentalement.

La chronaxie nerveuse se mesure, comme nous avons dit, en fixant le nombre des stimuli et l'intervalle qui les sépare. Le voltage en fonction de la durée de stimulus donne une loi d'excitation typique avec la chronaxie correspondante. C'est, dans le cas du reflexe, la chronaxie sensitive que nous avons étudiée dans le chapitre précédent.

L'organe terminal est souvent inaccessible à la mesure directe, mais dans certains cas on a pu l'exciter directement et en déterminer la chronaxie; on a p. ex. mesuré les deux chronaxies des composants du système vaso-moteur, en excitant d'une part les nerfs vaso-moteurs, d'autre part, avec des électrodes très fines, les vaisseaux eux-mêmes.

Comme preuve de la théorie de la sommation ces recherches ont donné :

1° deux chronaxies très différentes l'une de l'autre ;

2° un temps de sommation qui dépendait à la fois des deux chronaxies.

On a cherché à donner une formule exacte pour le rapport de ces trois quantités, mais jusqu'ici on n'en a pas trouvé. Néanmoins L. Lapicque a indiqué une formule approximative :

$$T = \frac{5 \tau'}{\sqrt{10 \tau}} \quad \begin{array}{l} (T \text{ signifiant le temps de sommation} \\ \tau \text{ la chronaxie nerveuse} \\ \tau' \text{ la chronaxie de l'organe terminal)} \end{array}$$

qui cadre assez bien avec les résultats empiriques.

En généralisant ces résultats aux reflexes, il s'en suit, comme l'a entrevu M. Lapicque, que l'organe terminal du nerf sensitif doit avoir une chronaxie plus grande que celle du nerf ; étant donné que le nerf moteur, voie effectrice du reflexe, a une chronaxie égale à la chronaxie sensitive, il ne peut pas être l'aboutissement direct du nerf sensitif. Il doit y avoir encore (au moins) un neurone entre les deux : c'est *le neurone intercalaire*.

Cette théorie a été confirmée par Mme Mazoué (51), en appliquant la nicotine successivement sur les neurones moteurs et sensitives d'une part, sur les centres d'autre part ; le reflexe, aboli par la première application, a été rétabli par la seconde. Ceci démontre qu'il doit exister, dans les centres, un troisième neurone, dont la modification a rétabli l'équilibre détruit par la modification des neurones moteurs et sensitifs.

Quant à la localisation de ce neurone intercalaire, M. Lapicque l'a identifié avec les cellules d'association du cordon postérieur, ce qui est *à priori* vraisemblable, étant donnée la contiguïté de ces cellules avec le neurone sensitif. Les expériences de Mitolo (52) plaident dans le même sens. Cet auteur a fait agir, parmi différents poisons, la caféine (qui, comme nous le verrons, est un modificateur du neurone intercalaire) sur la moëlle du crapaud, en la déposant soit sur la face dorsale, soit sur la face ventrale de celle-ci ; il a vu apparaître des convulsions dans le premier cas seulement, tandis qu'elles manquaient dans le second. Le neurone intercalaire doit se trouver, par conséquent, dans la partie postérieure de la moëlle, plus exposé au poison dans le premier cas, ce qui correspond à la situation du neurone d'association, dont le corps cellulaire se trouve au voisinage des racines postérieures.

Il suit de la formule, que si la chronaxie du neurone sensitif reste constante, le temps de sommation augmente et baisse avec la chronaxie du neurone intercalaire. C'est le cas avec la caféine. Nous avons constaté qu'elle ne modifie pas le neurone sensitif ; si on observera donc un changement des lois de sommation, il ne peut provenir que d'une modification de la chronaxie du neurone intercalaire : une accentuation de la sommation indique un allongement de cette chronaxie, une diminution de la sommation son raccourcissement. Nous possédons par suite dans l'étude des lois de sommation une méthode précieuse pour déterminer indirectement la chronaxie d'un tissu qui échappe à la mesure directe.

Les lois de sommation ont été l'objet d'une série de recherches : on a étudié d'une part différents systèmes itératifs, d'autre part le même système dans différentes conditions. Pour la littérature des recherches publiées jusqu'à 1930 sur le reflexe nous renvoyons le lecteur au travail déjà cité de Mme Mazoué. A cette bibliographie très complète il faut encore ajouter le travail de M. D. Acevedo sur l'action de l'ion brome (1).

B. Technique.

Pour faire de la grenouille un animal spinal nous avons écrasé la région bulbaire, comme dans le chapitre précédent, avec la pince d'Ombredane. Pendant que le choc opératoire se dissipait, nous avons procédé à la dissection du nerf. L'animal étant fixé, le ventre en bas sur une plaque de liège, le sciatique a été disséqué et chargé sur l'électrode de Lopicque, en courant montant, c'est-à-dire la cathode tournée vers les centres. Souvent nous avons sectionné le nerf en aval de l'électrode pour éliminer la contraction des muscles de la patte ipsilatérale, mais ce n'est pas indispensable si la patte a été bien fixée. La patte contre-latérale a eu la liberté de mouvement.

Si on envoie des stimuli assez forts dans le nerf on obtient comme réponse un mouvement du membre opposé (reflexe croisé), différent suivant la position initiale de la patte : flexion des orteils sur la jambe, de la jambe sur la cuisse et de la cuisse sur le bassin, si la patte était tendue : *reflexe de flexion*. Si la patte a été fléchie il se produit le mouvement opposé : *reflexe d'extension*. Pour obtenir une réponse nette, il faut mettre la patte dans la position opposée au reflexe que l'on veut obtenir : extension extrême pour le reflexe de flexion et flexion extrême pour le reflexe d'extension.

Le seuil est difficile à préciser. Théoriquement on peut prendre comme seuil n'importe quel mouvement, à condition qu'il soit toujours le même. Nous avons pris comme seuil dans la plupart des expériences un déplacement net de la patte, mais nous avons considéré comme étant au-dessous du seuil une simple contraction des muscles sans mouvement.

Quant aux excitations, elles sont composées d'une série du stimulus, chaque stimulus correspondant à une décharge de condensateur.

Le montage ressemble à celui qui sert à déterminer la chronaxie avec la méthode des condensateurs. Mais la clef à double contact est remplacée par tout un appareillage : un cylindre mû par un moteur à vitesse uniforme, porte sur sa circonférence des cammes qui viennent butter contre un levier ; ce levier accomplit la fonction de la clef à doubles contacts ; avec une disposition spéciale il effectue successivement la charge et la décharge des condensateurs. Le cylindre est construit de telle sorte qu'on peut faire varier à son gré l'intervalle des stimuli ainsi que leur nombre. Le circuit de charge est en outre muni d'une clef qui permet de mettre en œuvre ou d'arrêter la stimulation, sans arrêter chaque fois le cylindre.

Tel est le dispositif mis au point par L. Lopicque, et employé couramment dans le laboratoire de physiologie de la Sorbonne.

Nous ne nous lançons pas dans les détails de sa description, il est devenu classique.

Après avoir déterminé sur l'animal spinal les lois de sommation, nous avons injecté la caféine sous forme de solution à 1 p. % dans l'eau distillée, les injections étant faites dans le sac lymphatique. Après l'injection nous avons déterminé de nouveau les mêmes lois. On sait que les centres sont très fatigables. Nous avons préféré attendre après chaque excitation au moins une minute avant de porter la suivante, pour être sûr que l'effet de l'excitation antérieure est entièrement passé. C'est pourquoi nous n'avons pas suivi au cours d'une expérience qu'une des deux lois ; soit la loi du nombre (qui donne en même temps le temps de sommation) soit la loi des intervalles : la détermination des deux durerait trop longtemps, ce qui est indésirable étant donné la rapidité avec laquelle la caféine agit.

C. Expériences.

Expériences sur *Rana esculenta*.

1^{re} expérience. — *R. esculenta*, 38 gr. — Bulbe écrasé. — Capacité 0,10 mF. — Loi des intervalles :

intervalles ε (sec.).	1/12	1/8	1/6	1/4	1/3	1/2	1
voltage V (volts) ..	3,10	3,10	3,65	3,80	4,00	4,25	—

Injection de caféine : 2 mgr. = 0,05 mgr., p. gr. de l'animal
25 minutes après : loi des intervalles :

ε	1/24	1/18	1/12	1/8	1/6	1/3	1/2	1
V	2,50	2,75	2,85	3,00	3,20	3,50	3,60	4,00

Cette dose est relativement très petite pour la grenouille verte. Il n'y a presque pas de changement de la loi des intervalles, sauf que le stimulus unique est devenu efficace. Mais avant l'injection, le reflexe a déjà fonctionné à deux stimuli.

2^e expérience. — *R. esculenta* spinale de 22 grammes.

Loi des intervalles :

ε	1/12	1/8	1/6	1/4
V	3,6	4,8	6,0	7,2

Injection de caféine : 2 mgr. = 0,1 mgr. p. gr.
20 minutes après, loi des intervalles

ε	1/12	1/8	1/6	1/4
V	3,2	3,2	3,6	4,8

25 minutes après l'injection, des convulsions s'installent.

3^e expérience. — *R. esculenta* spinale de 25 grammes.

Loi des intervalles :

ε	1/12	1/8	1/6	1/4	1/3	1/2	1
V	0,5	0,56	0,66	1,6	2,2	3,0	—

Injection de caféine : 3 mgr = 0,12 mgr. p. gr.

15 minutes après, loi des intervalles:

ε	1/12	1/8	1/6	1/4	1/3	1/2	1
V	0,13	0,13	0,13	0,15	0,16	0,20	0,25

(Le stimulus unique est efficace).

4^e expérience. — R. esculenta spinale de 15 grammes.

Capacité : 0,2 mf. Loi des intervalles:

ε	1/2	1/8	1/6	1/3	1/2	1
V	0,40	0,40	0,40	0,50	—	—

Injection de caféine : 3 mgr. = 0,2 mgr. p. gr.

25' après, loi des intervalles:

ε	1/12	1/6	1/3	1/2	1
V	1,1	1,1	1,1	1,1	1,16

(Le stimulus unique est efficace).

5^e expérience. — R. esculenta spinale de 14 grammes.

Capacité: 0,2 mf. Loi des intervalles:

ε	1/24	1/18	1/12	1/6	1/3	1/1,5
V	0,4	0,4	0,46	0,50	0,54	0,60

(Le stimulus unique est efficace).

Temps de sommation : 7/12 sec.

Injection de caféine : 3,5 mgr. = 0,25 mgr. p. gr.

75' après loi des intervalles:

ε	1/18	1/12	1/8	1/6	1/3	1/2	1
V	0,54	0,54	0,56	0,58	0,60	0,60	0,60

100' après loi du nombre ($\varepsilon = 1/12$)

n	∞	8	6	3	2	1
V	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,58

Temps de sommation < 1/12 sec.

Comme il arrive rarement, chez cette grenouille, le reflexe a fonctionné déjà à l'état normal à stimulus unique. L'aplatissement de la loi des intervalles, ainsi que la diminution du temps de sommation, montrent tout de même une modification très nette.

6^e expérience. — Rana esculenta, spinale, de 20 gr.

Capacité : 2 mf.

Loi du nombre ($\varepsilon = 1/6$)

n	6	4	3	2	1
V	0,36	0,40	0,46	0,60	—

Temps de sommation : 5/6 sec.

Injection de caféine : 2 mgr. = 0,1 mgr. p. gr.

35' après, loi du nombre ($\varepsilon = 1/6$)

n	6	5	4	3	2	1
V	0,4	0,4	0,4	0,42	0,54	1,5

Temps de sommation : 3/6 sec.

Cette expérience, ainsi que la suivante, est moins précise que les autres, parce que la loi du nombre a été déterminée avec un rythme relativement lent.

7^e expérience. — *Rana esculenta* spinale de 16 gr. — Capacité 2 mF.

Loi du nombre ($\varepsilon = 1/6$) :

<i>n</i>	6	4	3	2	1
<i>V</i>	0,28	0,28	0,30	0,32	—

Temps de sommation : 3/6 sec.

Injection de caféine : 2 mgr. = 0,125 mgr. p. gr.

15' après, loi du nombre ($\varepsilon = 1/6$)

<i>n</i>	6	4	3	2	1
<i>V</i>	0,4	0,4	0,4	0,4	0,6

Temps de sommation < 1/6 sec.

8^e expérience. — *R. esculenta*, spinale, de 17 grammes

Loi du nombre (capacité : 0,2 mf., $\varepsilon = 1/12$)

<i>n</i>	12	8	6	3	2	1
<i>V</i>	0,54	0,54	0,58	0,62	—	—

Temps de sommation : 7/12 sec.

Injection de caféine : 5 mgr. = 0,3 mgr. p. gr.

25' après, loi du nombre ($C = 0,2$ mf., $\varepsilon = 1/12$) :

<i>n</i>	12	6	3	2	1
<i>V</i>	0,54	0,54	0,54	0,58	0,60

Temps de sommation : 1/12-2/12.

45' après l'injection, loi du nombre ($C = 0,2$ mf., $\varepsilon = 1/12$)

<i>n</i>	12	6	3	2	1
<i>V</i>	0,54	0,54	0,54	0,54	0,58

Temps de sommation : < 1/12 sec.

9^e expérience. — *R. esculenta* spinale de 15 gr.

Loi du nombre ($C = 2$ mf., $\varepsilon = 1/12$)

<i>n</i>	12	6	4	3	2	1
<i>V</i>	0,64	0,64	0,68	0,76	0,90	1,80

Injection de caféine : 3 mgr. = 0,2 mgr. p. gr.

10 minutes après temps de sommation.....	5/12 sec.
20 — — — — —	5/12 sec.
35 — — — — —	2/12 sec.
45 — — — — —	3/12 sec.

10^e expérience. — R. esculenta spinale de 32 gr.

(C = 2 mf, ε = 1/6)

Temps de sommation : 1/2 sec.

Injection de caféine : 10 mgr. = 0,3 mgr. p. gr.

15' après, temps de sommation < 1/6.

20' après, des convulsions s'installent.

30' après, les convulsions sont terminées.

35' après, temps de sommation : 1-1,5 sec.

Le seuil d'excitation monte rapidement, en quelques secondes : inexcitabilité.

11^e expérience. — R. esculenta spinale de 15 gr.

Loi du nombre (C = 0,2 mf, ε = 1/12) :

<i>n</i>	12	8	6	3	2	1
<i>V</i>	0,30	0,30	0,32	0,45	0,50	-

Temps de sommation : 7/12 sec.

Injection de caféine : 6 mgr. = 0,4 mgr. p. gr.

40' après, loi du nombre (C = 0,2 mf, ε = 1/2) :

<i>n</i>	12	6	3	2	1
<i>V</i>	0,58	0,58	0,58	0,58	0,60

Temps de sommation : < 1/12 sec.

90' après, loi du nombre :

<i>n</i>	12	3	2	1
<i>V</i>	0,55	0,55	0,55	0,60

Temps de sommation : < 1/12 sec.

105' après, loi du nombre :

<i>n</i>	12	6	3	1
<i>V</i>	0,52	0,52	0,52	0,52

Temps de sommation très petit.

130' après, temps de sommation 7/12 sec.

140' — — 2 sec.

Bientôt le reflexe disparaît.

12^e expérience. — R. esculenta, spinale; de 21 gr.

Temps de sommation : 1/2-1 sec.

Injection de caféine : 10 mgr. = 0,5 mgr. p. gr.

45' après, temps de sommation 3/12 sec.

75' après, temps de sommation très petit.

Les convulsions s'installent.

135' après, fin des convulsions.

Temps de sommation : 1 seconde.

145' après, temps de sommation 1,5 sec.

Le seuil augmente rapidement.

Voici enfin quelques expériences sur le crapaud, qui se comporte d'une façon semblable à la grenouille verte.

13^e expérience. — *Bufo vulgaris*, spinale, 25 gr.

Loi des intervalles :

ϵ	1/12	1/8	1/6	1/3	1/2	1
V	6,0	6,0	7,25	8	—	—

Injection de caféine : 2,5 mgr. = 0,1 mgr. p. gr.

45' après, loi des intervalles :

ϵ	1/12	1/8	1/6	1/4	1/3	1/2	1
V	4,5	4,5	4,7	4,9	5,0	5,15	5,25

(Le stimulus unique est efficace.)

14^e expérience. — *Bufo vulgaris*, spinal, 25 gr.

Loi des intervalles :

ϵ	1/12	1/8	1/6	1/3	1/2	1	3/4	2/3
V	3,25	3,25	3,75	4,00	4,25	4,50	—	—

Injection de caféine : 2,5 mgr. = 0,1 mgr. p. gr.

70' après, loi des intervalles :

ϵ	1/12	1/8	1/6	1/3	1/2	1
V	1,9	1,9	2,0	2,15	2,40	2,40

(Réponse à l'excitation unique.)

15^e expérience. — *Bufo vulgaris*, spinal, 30 gr.

Loi des intervalles :

ϵ	1/12	1/8	1/6	1/4	1/3	1/2	1
V	5,75	7,0	8,5	9,0	9,5	—	—

Injection de caféine : 3 mgr. = 0,1 mgr. p. gr.

45' après, loi des intervalles :

ϵ	1/24	1/18	1/12	1/8	1/6	1/4	1/3	1/2	1
V	6,0	6,0	6,5	7,0	7,50	7,75	8,25	8,50	9,0

(Réponse à l'excitation unique.)

Comme on voit dans ces expériences, la caféine produit avec des doses variant entre 0,1 et 0,3 mgr. par gr. de l'animal des variations semblables à celles qui, d'après les recherches antérieures indiquent un rapprochement de la chronaxie nerveuse et de la chronaxie de l'organe terminal (par exemple sous influence de la morphine, nicotine, bromures, refroidissements du nerf etc.).

Quant à la loi du nombre, elle présente les changements suivants :

1^o les voltages restent sensiblement au même niveau, mais ils s'approchent les uns aux autres : la courbe s'aplatit.

2° En même temps le stimulus unique devient efficace, le réflexe cesse d'être itératif.

3° Le temps de sommation diminue : c'est très important car cela indique une diminution de la chronaxie du neurone intercalaire, analogue à la diminution de la chronaxie musculaire (v. page 15). La diminution du temps de sommation pourrait être due encore à une augmentation de la chronaxie nerveuse ; mais cette possibilité peut être éliminée, étant donné que l'action nerveuse de la caféine à ces doses est nulle. (Voir chapitre précédent.)

La loi des intervalles subit des modifications semblables. Le seuil pour les stimuli espacés s'approche du seuil obtenu par des excitations fréquentes ; en même temps la réponse apparaît avec des rythmes plus lents jusqu'à l'intervalle infini, c'est-à-dire l'excitation unique. Graphiquement le changement s'exprime par un aplatissement de la courbe correspondante, qui au lieu de monter comme elle le fait ordinairement, pour un certain intervalle à l'infini, tend vers une limite qui n'est autre que le seuil pour un stimulus unique.

Il faut faire une remarque concernant la « zone des rythmes indifférents ». Elle s'étend, comme nous avons vu, depuis les rythmes très rapides jusqu'à l'intervalle où le seuil, jusque-là constant, commence à monter. On l'a voulu expliquer en supposant qu'elle correspond à une période réfractaire ; avec un intervalle plus grand que le temps réfractaire, certains des stimuli seraient arrêtés. Etant donné que le temps réfractaire du nerf est beaucoup plus petit (de l'ordre de σ), on pourrait penser au temps réfractaire de l'organe terminal. Si le temps réfractaire est fonction de la chronaxie, la zone des rythmes indifférentes doit s'allonger ou se raccourcir avec le temps de sommation. D'après nos expériences, il n'en est pas ainsi ; elle ne présente que des variations insignifiantes qui ne sont d'ailleurs pas en corrélation avec le temps de sommation. Le temps réfractaire du neurone intercalaire ne semble donc pas pouvoir expliquer l'existence de la région des rythmes indifférents, — à moins que le rapport chronaxie : temps réfractaire ne soit variable.

Toutes ces variations caractérisent l'état d'hyperexcitabilité simple, sans convulsions tétaniques ; avec des doses faibles, l'intoxication ne va pas plus loin, mais avec les doses un peu plus fortes (0,3 mgr/gr. en moyenne) la grenouille fait, après un temps variable (20 min. à 1 heure) des convulsions spontanées, en même temps que toutes les variations constatées pendant la période précédente s'exagèrent. Les deux courbes de la loi des intervalles et de la loi du nombre se réduisent à deux droites horizontales ; il n'y a plus qu'un seuil, celui du stimulus unique, et on n'arrive pas à obtenir une sommation.

On peut supposer que la chronaxie du neurone intercalaire est devenue voisine de celle du nerf sensitif; cela explique la disparition de la sommation, car celle-ci nécessite, comme *conditio sine qua non*, l'hétérochronisme entre les deux cellules du système. Pendant la convulsion, l'influx passe par la moelle comme il passe du nerf au muscle. Toute excitation diffuse immédiatement dans toute la moelle et sort de la moelle dans tous les nerfs moteurs simultanément. Tel est le mécanisme des convulsions tétaniques.

Avec des doses plus grandes que 0,3 mgr. p. gr., les convulsions font place, après un temps variable, à une diminution, puis à la disparition des reflexes, suivie de la mort de l'animal. Cette phase dure très peu de temps : à peine dix minutes après cessation du tétanos, les reflexes sont déjà complètement disparus.

On peut se demander d'avance, si la mort n'est pas précédée d'une inversion des variations précédentes. Nous avons vu l'inversion de l'action chez le muscle strié et chez le cœur. Nous avons donc toutes les raisons de la soupçonner chez la moelle. La loi des intervalles n'a pas pu être établie à cause de la disparition rapide du reflexe. Nous n'avons pas pu établir non plus la loi du nombre d'une façon complète. Mais nous avons pu mesurer le temps de sommation (expériences 11, 12). Celui-ci devient d'abord égal à la valeur normale et monte ensuite pendant la courte période d'hypo-excitabilité au delà de cette valeur. En même temps, le voltage augmente jusqu'à disparition du reflexe.

Comparons l'action médullaire de la caféine à son action musculaire: bien que l'effet se manifeste de façons tout à fait différentes dans les deux cas, il y a à la base des variations toujours les mêmes variations de chronaxie : diminution avec les petites doses, augmentation avec les grandes.

Pour compléter notre étude, nous avons essayé de reproduire les mêmes phénomènes sur la grenouille rousse. Chez cette espèce les reflexes diminuent et disparaissent vite; mais, dans certains cas, et surtout avec des petites doses, la diminution des reflexes est précédée d'une hyperexcitabilité très passagère. Nous avons pensé que cette hyperexcitabilité est la manifestation d'une diminution de la chronaxie médullaire, et ainsi toute la différence entre les deux espèces ne serait en somme qu'une différence quantitative, plus précisément une différence entre les doses nécessaires pour produire le même effet.

Nous nous sommes heurtés d'abord aux mêmes difficultés que nous avons signalées à propos de la seconde phase chez la grenouille verte; ici, c'est la première phase, l'hyperexcitabilité, qui disparaît rapidement; mais en diminuant progressivement la dose du poison, nous sommes arrivés à obtenir une hyperexcitabilité aussi durable que celle de la grenouille verte.

Expériences sur Rana fusca.

16^e expérience. — *Rana fusca*, spinale, de 30 gr.

Loi des intervalles :

ε	1/12	1/9	1/6	1/3	1
V	2,4	2,7	—	—	—

Injection de caféine : 3 mgr. = 0,1 mgr. p. gr.

5' après loi des intervalles :

ε	1/12	1/6	1/2	1	
V	1,8	1,8	1,8	1,8	

(Reflexe à l'excitation unique).

20' après l'injection, loi des intervalles :

ε	1/12	1/9	1/6	1/4	
V	2,7	3,0	4,5		

Le reflexe est comme avant l'injection.

17^e expérience. — *Rana fusca*, spinale, de 35 gr.

Loi des intervalles :

ε	1/18	1/12	1/9	1/6	1/4,5	1/3	1
V	2,0	2,8	3,6	4,8	6,4	8	

Injection de caféine : 3 mgr. = 0,085 mgr. p. gr.

10' après, loi des intervalles :

ε	1/18	1/12	1/6	1			
V	2,8	2,8	2,8	2,8			

(Reflexe à stimulus unique.)

25' après l'injection; loi des intervalles :

ε	1/18	1/12	1/9	1/6	1		
V	2,0	2,1	2,2	2,8	4,0		

45' après l'injection, loi des intervalles :

ε	1/18	1/12	1/9				
V	3,2	4,0	4,8				

A partir de la 50^e minute, le seuil s'élève rapidement; environ 55 minutes après l'injection : inexcitabilité.

18^e expérience. — *Rana fusca*, spinale; de 36 gr.

C = 0,1 mf., ε = 1/12 :

Temps de sommation : 0,5-1 seconde.

Injection de caféine : 1 mgr. = 0,025 mgr. p. gr.

15' après : des petites convulsions surviennent, avec trémulation des fibres musculaires, comme chez la grenouille verte. — Reflexe à l'excitation unique.

30' après l'injection : temps de sommation < 1/12 sec.

19^e expérience. — *Rana fusca*, spinale, de 30 gr.

Injection de caféine : 0,3 mgr. = 0,01 mgr. p. gr.

15' après : hyperexcitabilité.

20' — : temps de sommation : < 1/12 sec.

30' — : fin de l'hyperexcitabilité.

45' — : le seuil s'élève.

Dans cette expérience, nous n'avons pas pu déterminer le temps de sommation avant la perte de l'excitabilité. Ceci a été fait dans l'expérience suivante :

20^e expérience. — *R. fusca* spinale, 42 gr. — $\epsilon = 1/12$.

Temps de sommation : 0,5 sec.

Injection de caféine : 4 mgr. = 0,1 mgr. p. gr.

10' après, temps de sommation 0,5 sec.

25' — — — 0,5-1 sec.

35' — le seuil commence à s'élever.

45' après, temps de sommation 2-3 sec.

Quelques minutes après : inexcitabilité.

En somme, les expériences ont donné exactement les résultats attendus. Nous avons trouvé les mêmes phénomènes que chez la grenouille verte, aussi bien avec la loi des intervalles qu'avec la loi du nombre. Il est inutile de les répéter en détail. L'unique différence est la dose avec laquelle on produit les mêmes effets. Les doses de 0,02 à 0,05 mgr./gr. ne produisent que l'hyperexcitabilité; ils correspondent donc à la dose de 0,1 à 0,2 mgr./gr. chez la grenouille verte; les doses plus grandes produisent chez les deux espèces la disparition des reflexes. Chose curieuse, le rapport des doses correspondantes chez les deux espèces : 1:5 est le même que dans l'action musculaire. Il y a donc une analogie frappante entre le phénomène central et musculaire.

VII. Action sur le reflexe thalamique

Si, au lieu de sectionner le bulbe, on sectionne les pédoncules cérébraux, on obtient un animal qui a gardé beaucoup de ses facultés normales. Etant donné qu'il a conservé, contrairement à l'animal spinal, la région thalamique, on lui a donné le nom d'« animal thalamique ». Grâce aux centres importants situés dans cette région, l'animal thalamique diffère à plusieurs points de vue de l'animal spinal. Il a conservé les réactions émotives, les fonctions végétatives et une coordination plus complète des mouvements. En outre, le thalamus a une influence sur l'excitabilité médullaire qui nous occupera seul ici.

L'action du thalamus sur le nerf moteur périphérique a été décrite dans un chapitre antérieur. Nous avons dit qu'elle se manifeste surtout par une diminution de chronaxie. L'action sur la moelle est analogue : diminution de la chronaxie du neurone intercalaire. Etant donné que le nerf sensitif ne subit pas de modification par le thalamus, la diminution de chronaxie du neurone intercalaire se manifeste par une diminution du pouvoir de sommation avec tous les phénomènes concomittants : aplatissement de la loi du nombre et de la loi des intervalles, efficacité du stimulus unique, diminution du temps de sommation.

Ce sont en somme les mêmes caractères que ceux qui distinguent le reflexe de la grenouille caféinée à faible dose. Une faible dose exerce par conséquent la même action sur la moelle que le thalamus.

La caféine semble donc, au point de vue chronologique, pouvoir remplacer le thalamus.

Nous nous sommes proposé d'étudier l'action simultanée du thalamus et de la caféine, qui isolément ont une action du même sens. Pour cela, nous avons injecté de la caféine à une grenouille thalamique, donc à temps de sommation déjà petit, pour voir s'il diminue encore. La grenouille thalamique a été obtenue de la façon suivante. Une incision longitudinale de la peau de la tête a découvert la boîte crânienne dont nous avons enlevé la voûte avec des coups de scalpel. Les deux pédoncules cérébraux ont été sectionnés l'un après l'autre avec un scalpel très fin, les deux hémisphères complètement enlevés du crâne. La plaie a été remplie d'un morceau de coton imbibé de sang ou d'une solution physiologique et recouverte avec la peau. Quelques heures après, l'animal est en état pour l'étude du reflexe thalamique. Il peut être conservé dans cet état très longtemps, puisque les fonctions vitales sont presque normales.

Abstraction faite de la méthode de préparation, la technique est exactement celle qui a servi à l'étude du reflexe spinal.

Expériences sur Rana esculenta thalamique.

1^{re} expérience. — *Rana esculenta thalamique* de 18 gr.

Loi des intervalles :

ε	1/12	1/8
V	1,6	2,0

L'animal est très fatigable; pour éviter l'épuisement des centres, on ne continue pas à déterminer la loi des intervalles et on procède tout de suite à l'injection.

Injection de caféine : 3 mgr. = 0,17 mgr. p. gr.

10' après, loi des intervalles :

ε	1/12	1/6	1/3	1
V	1,2	1,2	1,2	1,2

(Reflexe à stimulus unique.)

2^e expérience. — *Rana esculenta thalamique*, 33 gr.

Loi des intervalles :

ε	1/12	1/6	1/3	1/2	1
V	0,38	0,38	0,38	0,42	0,46

Injection de caféine : 7,5 mgr. = 0,22 mgr. p. gr.

10' après : loi des intervalles :

ε	1/12	1/6	1/3	1/2	1
V	0,48	0,48	0,48	0,48	0,48

23' après : loi des intervalles :

ε	1/12	1
V	0,40	0,40

Ecrasement du bulbe; 30' après l'injection :

ε	1/12	1/6	1/2	1
V	0,38	0,38	0,38	0,38

Ces deux exemples montrent que la caféine agit sur la grenouille thalamique dans le même sens que sur la grenouille spinale. Les modifications dues au thalamus s'exagèrent. Le reflexe fonctionnait déjà à l'excitation unique; là il n'y a pas de changement. Mais la loi des intervalles s'aplatit davantage jusqu'à la ligne horizontale qui indique qu'aucune sommation ne peut avoir lieu. Le temps de sommation diminue davantage. A un certain moment, des convulsions s'installent comme chez l'animal spinal.

L'action est donc exactement superposable à celle que nous avons décrite sur l'animal spinal, avec cette différence que la grenouille thalamique a été déjà dans un certain état d'hyperexcitabilité avant l'intoxication. Ceci a comme résultat que les convulsions sont plus facilement et plus vite atteintes que chez la grenouille spinale.

Tout se passe comme si l'action de la caféine s'ajoutait à la diminution produite par la présence du thalamus. Est-ce par renforcement de l'action du thalamus, ou par une action indépendante sur la moelle à chronaxie déjà diminuée? Nous sommes incapables de résoudre cette question.

VIII. Etude du myogramme caféinique

Dans notre introduction, nous avons décrit le dédoublement de la secousse musculaire, comme un phénomène caractéristique de l'intoxication caféinique, ainsi que les théories qui ont été émises pour expliquer ce phénomène. Nous avons cité les recherches de Mme Lapique qui, en 1906, démontra le caractère reflexe du dédoublement (35). Elle supposait que le ressaut de la courbe myographique correspondait au reflexe ipsi-latéral, exagéré sous l'influence du poison.

A l'aide des résultats que nous venons d'exposer, on peut expliquer le mécanisme du phénomène.

Le reflexe ipsilatéral existe normalement chez l'animal spinal; il est même plus facile à obtenir que le reflexe croisé, son seuil étant plus petit (loi de Pflüger); mais il nécessite une stimulation itérative. Sous l'influence de la caféine, la sommation disparaît presque complètement, et le stimulus unique devient efficace. Si l'on porte alors un stimulus isolé sur le nerf, avec un voltage faible, le muscle répond seulement à l'excitation par son nerf moteur. Avec un voltage supérieur au seuil de l'excitation isolée, le reflexe s'ajoute à la contraction primitive. Comme le reflexe fonctionne avec un certain retard, le résultat des deux secousses est une courbe myographique soit à deux sommets, soit avec un ressaut dans la partie descendante de la courbe. La cause essentielle du dédoublement est donc l'efficacité du stimulus isolé.

Mais le stimulus unique n'est pas efficace dans l'intoxication caféinique seulement. La même chose s'observe dans bien des empoisonnements, ainsi qu'à l'état normal chez la grenouille thalamique. On peut donc dans toutes ces conditions, prévoir le dédoublement de la secousse musculaire. Nous en avons fait la démonstration en ce qui concerne l'animal thalamique.

Une grenouille — de n'importe quelle espèce cette fois — décérébrée plusieurs heures avant l'expérience, a été montée sur la planche du myographe. Le tendon d'Achille, découvert par un coup de bistouri, a été sectionné et attaché au myographe, dont le stylet enregistre les secousses sur un papier noirci. Le nerf sciatique a été disséqué et sans avoir été sectionné, chargé sur l'électrode de Lapique. Stimulation par décharge de condensateur (stimulus unique).

Nous donnons ci-après (voir fig. 3), une série de courbes myographiques, prises sur la même grenouille verte, qui montrent, d'une façon très démonstrative, au cours de la même expérience, les dédoublements thalamique et caféinique. La première secousse est celle de l'animal thalamique non caféiné; elle montre un microtisme net, de sorte qu'il est impossible de la distinguer des courbes caféiniques (a). Ensuite, nous avons injecté 10 mgr. de caféine dans le sac lymphatique dorsal; la courbe ne change pas sensiblement (b.). Le troisième tracé (c.) est fait après écrase-

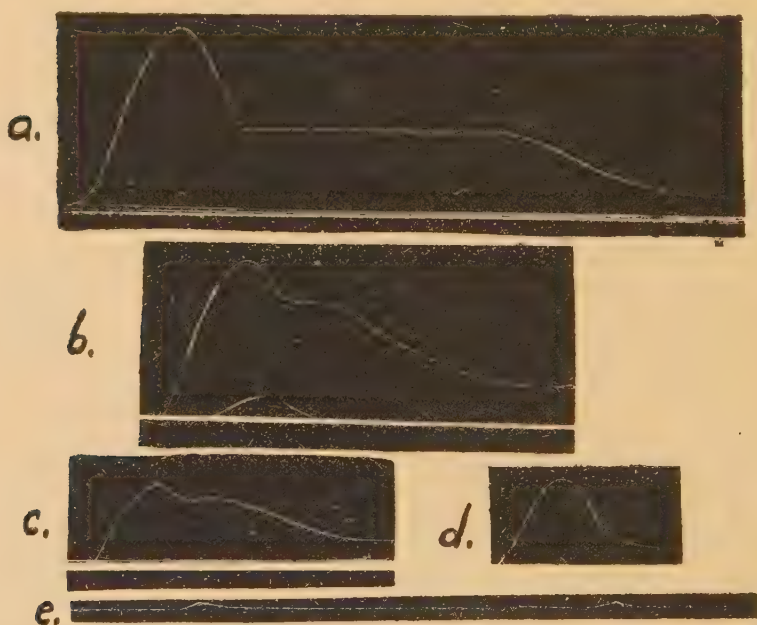


FIG. 3. — Myogramme du gastrocnémien d'une grenouille verte dans différentes conditions.

- a) Après décérébration.
- b) Après injection de 10 mgr. de caféine.
- c) Après écrasement du bulbe.
- d) Après section du nerf.
- e) Temps en $1/5$ sec.

ment du bulbe : la secousse reste dédoublée. Enfin le dernier tracé (d.) montre la secousse après section du nerf sciatique; le dédoublement disparu, on a affaire à une simple contraction par excitation du nerf moteur.

Cette expérience montre assez nettement qu'à ce point de vue aussi, il n'y a pas de différence entre une grenouille spinale caféinée et une grenouille thalamique normale.

IX. Le problème de la différence entre les espèces *R. esculenta* et *R. fusca*

Au cours de ce travail, nous suivions parallèlement, à propos de chaque organe, le comportement des deux espèces qui se sont montrées de plusieurs points de vue très différentes.

Il est établi depuis longtemps que cette différence n'est que quantitative. Dans les deux cas, les mêmes phénomènes s'observent dans le même ordre; mais chez les uns — disait-on — le phénomène central (hyperexcitabilité) est prépondérant; le phénomène musculaire (rigidité), l'est chez l'autre. Le problème fut étudié par Jacoby et Golowinski. Ils ont pensé que le muscle absorberait chez la grenouille rousse une quantité plus grande de caféine et serait pour cette cause même, plus sensible au poison que le muscle de la grenouille verte. Ce serait l'inverse pour la moelle qui serait plus sensible chez la grenouille verte (14).

J. et G. sont même allés plus loin; ils voulaient expliquer la différence entre les deux espèces en attribuant une perméabilité différente envers la caféine au sarcolemma, c'est-à-dire à la gaine qui entoure chaque fibre musculaire. Cette gaine, formée d'une substance inerte, non vivante, chimiquement voisine du collagène, se trouve uniquement dans les muscles striés, où elle entoure la substance excitable (sarcoplasma) et la substance contractile (sarcostyles). On peut facilement s'imaginer que le sarcolemma de la grenouille rousse est plus perméable à la caféine qui s'accumule alors plus vite dans le muscle pour y produire la rigidité. En même temps le poison serait en partie soustrait à la circulation, et ceci expliquerait la faiblesse de l'action centrale chez cette espèce. Chez la grenouille verte, où la fixation de la caféine par les muscles est plus lente, le poison a l'occasion d'exercer toute son action sur les centres nerveux. Ils ont invoqué, en faveur de cette théorie, les arguments suivants :

1° Il serait peu probable que le protoplasma soit aussi différent chez deux espèces voisines.

2° Les phénomènes musculaires sont essentiellement les mêmes chez les deux espèces; il n'y a qu'un simple retard chez l'un par rapport à l'autre qui peut être expliqué par une différence de perméabilité.

3° En examinant des fibres musculaires dissociés sous le microscope dans des solutions de caféine, on voit se produire sous le sarcolemma une fine granulation qui s'étend de proche en proche dans le protoplasma et aboutit à la coagulation de la fibre entière. Ces granulations apparaissent dans les fibres de *Rana fusca* avec une concentration beaucoup plus faible (1 : 1.500-2.000) que dans celle de *Rana esculenta* (1 : 100-150), si la fibre est intacte. Mais s'il existe une lésion, une rupture du sarcolemma, les mêmes granulations apparaissent au niveau de ces lésions avec une concentration indépendante de l'espèce.

A ces arguments on peut objecter les contre-arguments suivants :

1° Il n'y a aucune raison de nier la possibilité d'une différence protoplasmique en admettant en même temps une telle différence du sarcolemma.

2° Une différence de perméabilité permet bien d'expliquer un simple retard dans les phénomènes. Cependant, il ne s'agit pas d'un simple retard, mais d'une modification de l'action d'une même dose d'une espèce à l'autre. Ceci apparaît déjà dans les résultats de J. et G., et surtout avec netteté dans les expériences déjà citées sur la coagulation. Ils obtiennent une granulation dans les fibres de *Rana fusca* avec la concentration de 1/1.500 à 1/2.000; avec la même dose chez *Rana esculenta*, la coagulation n'est pas simplement retardée, mais elle ne se produit pas du tout, et il faut augmenter la concentration pour obtenir la coagulation. De même, nos expériences ont montré qu'à la concentration de 1/1.000 par exemple, il se produit chez la grenouille verte une diminution de chronaxie avec augmentation d'imbibition seule tandis que la même dose produit chez la grenouille rousse, après une phase de même action, une diminution de l'imbibition avec allongement de la chronaxie et perte d'excitabilité.

Tout ceci montre qu'il ne s'agit pas d'une différence de vitesse de l'action, mais d'une sensibilité différente envers le poison ne pouvant pas être expliquée par une différence de perméabilité.

3° Quant au troisième argument, il est difficile d'expliquer le phénomène qui y est décrit (égalité des concentrations nécessaires pour produire une granulation au niveau d'une lésion). La lésion du sarcolemma n'est pas une explication suffisante, pour la même raison que nous venons d'exposer : le phénomène n'est pas simplement retardé mais modifié dans le fond. Peut-être y a-t-il à ce niveau-là une lésion du protoplasma même qui fait disparaître les différences.

L'hypothèse du sarcolemma ne suffit pas d'ailleurs à expliquer la différence de l'action centrale qui s'observe aussi bien, si on fait agir la caféine directement sur la moelle, en déposant sur sa surface un morceau de coton imbibé d'une solution de caféine.

Dans ce cas, la différence persiste (14) bien que l'absorption du poison par les muscles ne puisse pas intervenir.

Devant toutes ces difficultés, nous sommes obligés d'abandonner l'hypothèse du sarcolemma et d'attribuer les différences observées à une différence de protoplasma même. En affirmant ceci, nous nous appuyons d'une part sur les recherches antérieures, d'autre part et surtout, sur les nôtres.

Ces résultats ont montré que le problème se réduit à une différence des doses nécessaires pour produire le même effet, la même dose pouvant produire suivant l'espèce des effets diamétralement opposés. Le sarcolemma, membrane inerte qui n'est qu'un milieu de passage, ne peut intervenir qu'en ralentissant le phénomène, tandis que le protoplasma pourrait expliquer ces différences puisque c'est sur lui que le poison agit.

L'hypothèse protoplasmique peut, d'autre part, expliquer à la fois la différence des phénomènes musculaires et centraux.

Comme phénomène musculaire on ne connaissait, avant la mesure de la chronaxie, que la rigidité; comme phénomène central: l'hyperexcitabilité (et les phénomènes concomittants, le tétanos, le dédoublement de la secousse, etc.). On a donc exprimé la différence en disant: chez la grenouille verte, les phénomènes centraux sont prépondérants, les phénomènes musculaires accessoires; chez la grenouille rousse, c'est l'inverse. Il y aurait donc en quelque sorte un balancement entre les phénomènes centraux et périphériques.

Nous avons démontré que la rigidité n'est que le stade terminal de l'action musculaire, dont la première phase est marquée par une diminution de la chronaxie, la seconde par son allongement et l'inexcitabilité, coïncidant avec la contracture. D'autre part, l'hyperexcitabilité n'est que la première phase de l'action centrale, correspondant à une diminution de chronaxie, phase suivie d'un allongement de chronaxie se manifestant par la diminution et l'abolition des reflexes. Les deux phases ont donc leur manifestation centrale et musculaire. Mais dans la première les manifestations centrales sont seules apparentes à l'observation directe; dans la deuxième phase au contraire, ce sont les phénomènes périphériques, l'hypoexcitabilité étant le plus souvent masquée par la contracture des muscles.

Le balancement du phénomène central et musculaire n'est donc qu'apparent. Il y a au fond un balancement des deux phases: chez la grenouille verte, la première phase est relativement plus importante, aussi bien pour le muscle que pour la moelle; chez la grenouille rousse, la seconde phase est relativement plus importante pour les deux organes.

Mais ce balancement n'existe qu'avec les doses habituelles; les doses très petites (0,025 à 0,050 mgr. p. gr. de l'animal) peuvent produire une hyperexcitabilité très marquée chez la grenouille

rousse, tandis qu'il ne se produit rien chez la verte. C'est inexplicable par la théorie de J. et G. Mais si nous admettons que la différence des deux espèces se résume dans une sensibilité plus grande de la grenouille rousse envers la caféine, il est naturel qu'une dose qui produit sur cette espèce la première phase de l'action, ne produise rien sur la verte.

Nous avons donc *une* hypothèse qui explique à la fois les différences centrale et musculaire, puisque les centres nerveux et les muscles de *Rana fusca* sont également plus sensibles que les organes correspondants de *Rana esculenta*. Le rapport des deux sensibilités est aussi le même: il faut pour les deux organes une dose cinq fois plus grande chez *Rana esculenta* pour produire le même effet que chez *Rana fusca*. D'après les quelques expériences faites sur le cœur de *Rana esculenta*, il semble que le cœur montre la même différence. On peut même se demander si ce n'est pas une différence commune à tous les tissus.

Quant au mécanisme de cette différence, il faut supposer que le protoplasma des deux espèces a une affinité chimique différente envers la caféine. Le problème se rattache au mécanisme chimique de l'action des modificateurs de l'excitabilité en général.

D'après Overton, les anesthésiques liposolubles agissent en dissolvant les graisses de la cellule. Cette théorie a été élargie par L. Lapicque (17). Il pense que les alcaloïdes et les substances puriques qui ont au fond une action analogue aux anesthésiques, agissent aussi sur les lipoïdes de la cellule en entrant avec eux dans des combinaisons chimiques. L'activité d'une substance pharmacologique sur telle ou telle cellule de l'organisme serait déterminée par l'affinité chimique des composants lipoïdiques de la cellule à la substance considérée. Cette théorie s'appuie surtout sur les travaux de Mayer et Schaeffer qui ont démontré le rôle des lipoïdes cellulaires dans les phénomènes de l'imbibition (50).

Appliquée à notre cas, cette théorie permet de supposer qu'il existe une différence dans la composition des lipoïdes cellulaires des deux espèces telle que ces lipoïdes ont chez l'espèce *R. fusca* une affinité plus grande envers la caféine.

Conclusions

Nous pouvons résumer les résultats de nos recherches dans les conclusions suivantes.

1. La caféine agit sur tous les tissus examinés de deux façons différentes suivant la dose : une dose relativement faible produit une diminution de chronaxie; une dose plus forte produit, après une diminution passagère, une augmentation rapide suivie de la disparition de l'excitabilité.

2. L'étude du muscle a montré que la diminution de la chronaxie coïncide avec une augmentation de l'hydrophilie, l'allongement de la chronaxie avec une diminution de l'hydrophilie.

3. Le cœur de la grenouille a besoin d'une dose 10 fois plus grande que le muscle pour montrer les mêmes modifications. Mais les différents tissus du cœur — cavités et faisceaux de passage — réagissent à la même dose avec les mêmes variations.

4. Les doses de même ordre de grandeur ont été inactives sur le tronc nerveux isolé.

5. Si, par contre, le nerf moteur est relié à la moelle — l'action de l'encéphale étant éliminée — on assiste à une diminution de la chronaxie nerveuse rappelant pas plusieurs caractères la chronaxie de subordination.

6. La chronaxie médullaire présente les mêmes variations que celles du muscle, mais elles se révèlent indirectement par modification des lois de sommation du reflexe spinal. Avec les petites doses on observe un aplatissement de la loi du nombre et des intervalles, l'efficacité du stimulus unique et diminution de temps de sommation indiquant une diminution de chronaxie du neurone intercalaire. Avec des doses plus fortes, ces phénomènes font place à des modifications de sens inverse, inefficacité du stimulus unique, augmentation du temps de sommation, indiquant une augmentation de la chronaxie du neurone intercalaire. Ajoutons que la diminution de chronaxie médullaire se manifeste au point de vue fonctionnel par des convulsions tétaniformes, ou une simple hyperexcitabilité connue de la description des auteurs précédents.

7. Le reflexe de la grenouille thalamique présente les mêmes variations, qui se surajoutent à l'hyperexcitabilité déjà préexistante.

8. Nous avons apporté une démonstration du fait que le dédoublement de la secousse musculaire — considéré pendant longtemps comme caractéristique de l'intoxication par la caféine — n'a rien de caractéristique et s'observe chaque fois que le stimulus unique est efficace, chez la grenouille thalamique.

9. Quant à la différence entre les deux espèces *Rana esculenta* et *Rana fusca*, elle n'est ni une différence qualitative ni même une différence de vitesse, mais uniquement une différence de doses, tous les tissus de la première espèce nécessitant une dose cinq fois plus grande pour montrer les mêmes modifications que les tissus correspondants de l'autre espèce.

Bibliographie

1. ACEVEDO (D.). — Modification de l'excitabilité médullaire et thalamique par l'ion brome. — *Annales de physiol. et de phys.-chimie biol.*, 6, 427-451, 1930.
2. BAGLIONI (S.). — La fisiologia del midello spinale isolato. — *Ztschr. d. Allgem. Physiol.*, 4, 180, 1904.
3. BOTTAZZI. — Über die Wirkung des Veratrins und anderer Stoffe auf die quergestreifte Muskulatur. — *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1901.
4. BOURGUIGNON. — La chronaxie chez l'homme. — Thèse de Sciences, Paris, 1923.
5. BREMER et RYLANDT. — C. R. de la *Soc. de Biol.* 92, 199, 1925.
6. DREIKURS. — Coffein und vegetatives Nervensystem. — *Deutsche Ztschr. f. Nervenheilkunde*, 107, 184, 1928.
7. DULIERE et HORTON. — *J. of Physiol.*, 67, 152, 1932.
8. FLORKIN (M.). — Recherches pharmacologiques sur les variations de la chronaxie des fibres musculaires lisses. — *Arch. intern. de physiol.*, 30, 88, 1928.
9. FREDERICQ (H.). — *Arch. intern. de physiol.*, 23, 174, 1924.
10. FREDERICQ (H.). — L'action bathmotrope du pneumogastrique cardiaque, appréciée chez la grenouille par la mesure de la chronaxie ventriculaire. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 91, 1171, 1924.
11. FREDERICQ (H.). — C. R. de la *Soc. de Biol.* 92, 739, 1925.
12. GRUZEWSKA et LAPICQUE (L.). — Action de la digitaline sur la vitesse d'excitabilité du cœur. — C. R. de la *Soc. de Biol.* 70, 1032, 1911.
13. ISHIHARA (M.) et PICK (E.). — Zur Pharmakologie der Purkinjeschen Fäden. — *J. of Pharm. and exp. Ther.* 29, 355, 1926.
14. JACOB et GOLOWINSKY. — Ein Beitrag zur Frage der verschiedenen Wirkung des Coffeins auf R. esculenta und R. temporaria. — *Arch. f. exp. path. und pharm.*, 1908, Ergänzungsband, s. 286.
15. LAPICQUE (L.). — Physiologie générale du système nerveux. Nouveau traité de psychologie, publié sous la direction de G. Dumas, Paris, Alcan, 1930.
16. LAPICQUE (L.). — Excitabilité des nerfs itératifs. Théorie de leur fonctionnement. — C. R. de l'Ac. Sc. 155, 70, 1912.
17. LAPICQUE (L.). — Alcaloïdes et lipoïdes; hypothèse sur l'activité des alcaloïdes. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 77, 285, 1914.
18. LAPICQUE (L.). — Sur la théorie de l'addition latente. — *Annales de physiol. et de phys.-chimie biol.*, 1, 132, 1925.
19. LAPICQUE (L.). — L'excitabilité en fonction du temps. La chronaxie, sa signification et sa mesure. — *Presses universitaires*, Paris, 1926.
20. LAPICQUE (L.). — Un nouveau pas vers la théorie de l'excitation électrique; perturbation ionique, perturbation colloïdale et phénomène antagoniste. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 96, 619, 1927.
21. LAPICQUE (L.). — Théorie protoplasmique de certaines actions pharmacodynamiques sur le muscle en relation avec la chronaxie. — *Arch. intern. de pharm. et de ther.*, 38, 209, 1930.
22. LAPICQUE (L.). — On electric stimulation of muscle through Ringers solution. — *J. of Physiol.*, 73, 219, 1931.

23. LAPICQUE (L.) et (M.). — Sur le mécanisme de la curarisation. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 65, 733, 1908.
24. LAPICQUE (L.) et (M.). — Mesure analytique de l'excitabilité réflexe. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 72, 871, 1912.
25. LAPICQUE (L.) et (M.). — Modification de l'excitabilité par les sels qui précipitent le calcium. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 76, 230, 1914.
26. LAPICQUE (L.) et (M.). — Action de divers poisons musculaires (alcaloïdes) sur l'imbibition du muscle. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 77, 288, 1914.
27. LAPICQUE (L.) et (M.). — Action de la strophantine sur le cœur et son action musculaire en général. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 89, 315, 1923.
28. LAPICQUE (L.) et (M.). — Modification des chronaxies motrices par les centres nerveux supérieurs. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 99, 1390, 1928.
29. LAPICQUE (L.) et (M.). — La chronaxie de subordination; sa régulation réflexe. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 99, 1947, 1928.
30. LAPICQUE (L.) et (M.). — Die Erregbarkeit der « tonischen » und « nicht-tonischen » Fasern des Muskels. Ihr Isochronismus, im physiologischen Zustande untereinander und mit dem motorischen Nerven. — *Pflügers Archiv.*, 230, 381, 1932.
31. LAPICQUE (L.) et LEGENDRE. — Modification des fibres nerveuses myéliniques pendant l'anesthésie générale. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 77, 284, 1914.
32. LAPICQUE (L.) et (M.) et LEGENDRE. — C. R. de l'*Ac. Sc.*, 158, 803, 1914.
33. LAPICQUE (L.) et LEGENDRE. — Altération des fibres nerveuses myéliniques sous l'action des anesthésiques et de divers poisons nerveux. — *J. de physiol. et de path. gén.*, 1922, p. 163.
34. LAPICQUE (L.) et PARISOT (E.). — Action de la caféine sur le système neuromusculaire. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 41, 702, 1889.
35. LAPICQUE (M.). — Sur la modification de la secousse musculaire et de la loi d'excitation par la caféine. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 58, 1062, 1906.
36. LAPICQUE (M.). — Corrélation entre l'imbibition du muscle et sa chronaxie. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 84, 1033, 1920.
37. LAPICQUE (M.). — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 84, 654, 1921.
38. LAPICQUE (M.). — Action de la nicotine sur l'excitabilité du muscle; antagonisme vis-à-vis du curare. — *J. de physiol. et de path. gén.*, 20, 488, 1922.
39. LAPICQUE (M.). — Action des centres nerveux sur la chronaxie. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 88, 46, 1923.
40. LAPICQUE (M.). — Action de la digitaline sur le faisceau auriculo-ventriculaire, le ventricule et les muscles lents. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 89, 317, 1923.
41. LAPICQUE (M.). — Rôle des centres dans l'action périphérique de la strychnine. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 111, 957, 1932.
42. LAPICQUE (M.) et FREDERICQ (H.). — *Arch. intern. de Physiol.*, 21, 353, 1924.
43. LAPICQUE (M.) et FREDERICQ (H.). — Chronaxie du ventricule et du faisceau de His chez le chien. — *Arch. intern. de Physiol.*, 23, 93, 1924.
44. LAPICQUE (M.) et NATTAN-LARRIER (M.). — Modification de l'imbibition et de la chronaxie du muscle strié suivant les variations du pH. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 94, 450, 1926.
45. LAPICQUE (M.) et NATTAN-LARRIER (M.). — Action antagoniste du calcium et du potassium sur l'imbibition et la chronaxie musculaire. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 94, 808, 1926.
46. LAPICQUE (M.) et NATTAN-LARRIER (M.). — Influence du suc d'*Amanita muscaria* sur l'excitabilité du muscle et son imbibition. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 96, 934, 1927.
47. LAPICQUE (M.) et VAHL (F.). — Action de la caféine sur l'excitabilité musculaire et sur l'imbibition. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 107, 481, 1931.

48. LAPICQUE (M.) et VAHL (F.). — Influence des divers centres nerveux sur les chronaxies périphériques sensitive et motrice. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 108, 1136, 1931.
- 48 bis. LAPICQUE (M.) et VEIL (C.). — Vitesses musculaires mesurées par la chronaxie dans les différentes cavités du cœur et les faisceaux de passage. — C. R. de l'*Ac. Sc.*, 24 juillet, 1916.
49. LAUGIER (H.). — Die Chronaxie. — Abderhalden's Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. V, Teil 5 A, S. 719.
- 49 bis. LEBLOND. — Thèse de médecine, Paris, 1883.
50. MAYER (A.) et SCHAEFFER. — Recherches sur les constants cellulaires; teneur des cellules en eau. — *J. de phys. et de path. gén.*, 1914, p. 1 et 23.
51. MAZOUÉ (Mme Louis). — Variations de l'excitabilité médullaire sous l'influence de quelques agents physiques et chimiques. — Thèse des Sciences, Paris, 1930.
52. MITOLO. — Sulla sede di azione dei diversi veleni dei centri spinali. — *Archivio di Fisiol.*, 25, 667, 1927.
53. NATTAN-LARRIER (M.). — Relations entre l'imbibition et la chronaxie du muscle strié. — Thèse de sciences, Paris, 1928.
54. PARISOT (E.). — Etude physiologique de l'action de la caféine sur les fonctions motrices. — Thèse de médecine, Paris, 1890.
55. RANSOM. — The action of coffein on muscle. — *J. of Physiol.* 42, 144, 1911.
56. RIESSER et NEUSCHLOSS. — Über den Mechanismus der Coffeinwirkung. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 93, 163, 1922.
57. RIZZOLO (A.). — Effet de la caféine et la théine sur l'excitabilité de l'écorce cérébrale chez le chien. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 98, 668, 1928.
58. RIZZOLO (A.). — The effect of Caffein and thein upon the excitability of spinal corde. — *Biolog. Bull.*, 56, 379, 1929.
59. RUDEANU. — Thèse de sciences, Paris, 1933.
60. SCHMIEDEBERG. — Über die Untersuchung der Koffeinwirkung an R. Temporaria und R. esculenta. — *Arch. f. exp. path. u. pharm.*, 1874.
61. SEE (G.), LAPICQUE (L.) et PARISOT (E.). — Action de la caféine sur les fonctions motrices et respiratoires à l'état normal et à l'état d'inanition. — C. R. de l'*Ac. Méd.*, 11 mars, 1890.
62. SZELÖCZEY (J.). — Wirkung des Coffeins auf das Wasserbindungs vermögen der Kolloide. — *Bioch. Ztschr.* 206, 290, 1929.
63. VAHL (F.). — Action de la caféine sur le temps de sommation du reflexe médullaire. — C. R. de la *Soc. de Biol.*, 109, 277, 1932.
65. VEIL (C.). — Excitabilité et conductibilité dans le cœur. — Thèse de sciences, 1919.
66. VEIL (C.) et VAN BOGAERT (A.). — Les deux chronaxies du cœur mesurées sélectivement suivant la direction du courant électrique. — C. R. de l'*Ac. des Sc.*, 191, 1077, 1930.
67. ZIPF (K.). — Über Kontrakturerregende Muskelgifte. IV. Mitteilung : Aufhebung der Koffeinwirkung durch Natriumsalicylat und Natriumbenzoat. — *Arch. f. exp. path. u. pharm.* 149, 94, 1930.

TABLE DES MATIÈRES

Chapitres

Introduction	5
I. Action de la caféine sur la chronaxie du muscle strié.....	11
A. Méthode	11
B. Expériences	15
II. Action sur l'imbibition du muscle strié	21
A. Historique	21
B. Technique	23
C. Expériences	25
D. Résultats	30
III. Antagonisme de la caféine et du curare.....	33
IV. Action de la caféine sur la chronaxie cardiaque	37
A. Historique	37
B. Technique	39
C. Expériences sur le ventricule	40
D. Expériences sur le faisceau de Gaskell.....	44
V. Action sur le nerf	47
A. Le nerf séparé du centre	47
B. Le nerf relié au centre	48
VI. Action sur le reflexe spinal	54
A. Historique et théorie	54
B. Technique	61
C. Expériences	62
VII. Le reflexe thalamique.....	71
VIII. Etude du myogramme caféinique.....	73
IX. Le problème de la différence entre les espèces : <i>R. esculenta</i> et <i>R. fusca</i>	75
Conclusions	79
Bibliographie	81

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

- I. — LES NUCLÉOSIDES PURIQUES.
- II. — FORMATION ET DEVENIR DES ALCA-
LOÏDES CHEZ LES VÉGÉTAUX.

Vu et approuvé :
Paris, le 27 mai 1933
Le Doyen
de la Faculté des Sciences :
CH. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie
de Paris
S. CHARLÉTY.

